Fragmentierung und Umlagerung von Bicyclo(2.2.2)octan-derivaten

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Chemie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Claude Alain Chassin

aus Paris

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0061

Fragmentierung und Umlagerung von Bicyclo(2.2.2)octan-derivaten

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Chemie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Claude Alain Chassin

aus Paris

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 11. 1970

Dekan: Professor Dr. E. Bayer
1. Berichterstatter: Dozent Dr. W. Kraus
2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Müller

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

A mes parents sans qui ce travail n'aurait pu être effectué.

A ma femme qui m'a aidé en tout instant.

Inhaltsverzeichnis:

Theoretischer Teil

Einleitung und Problemstellung 1

I. Reduktive Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) 10

II. Weitere Fragmentierungen von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) 13

III. Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2) octanon-(2)-äthylenketal 20

IV. Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2) octanon-(2)-äthylenketal mit Methylmagnesiumjodid 27

V. Reduktionen von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal mit komplexen Borhydriden 28

VI. Solvolysen von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal 31

VII. Umsetzung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal mit Alkali- und Tetra-n-butylammoniumbromid 37

VIII. Umsetzungen von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal, 1-Methyl-2-methoxy-4-tosyloxy-bicyclo (2.2.2)octan und 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan mit Lithiumaluminiumhydrid und Methanol 40

1. Darstellung der Ausgangsstoffe 41

2. Reduktionen 42

3. Methanolysen in Gegenwart von Natriummethanolat 46

IX. Zum Mechanismus der Fragmentierung 49

X. Reduktion und Solvolyse 4-substituierter 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate 54

1. Darstellung der 4-substituierten 1-Methyl-bicyclo(2.2.2) octyl-(2)-tosylate 56

2. Solvolysen 59

3. Reduktionen 64

XI. Umsetzungen von 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat und 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat mit Basen 70

XII. Anhang 74

1. Darstellung 4-substituierter Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate 75

2. Reduktionen 77

3. Umsetzung von 4-Hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat mit Alkali-tert.-butylaten 84

Zusammenfassung 86

Experimenteller Teil
Allgemeines 89
I. Darstellung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) 91
1. 4-Methyl-4-acetyl-cyclohexanon 91
2. 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) 91
3. 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) 91
II. Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2) octanon-(2) 92
1. mit Lithiumaluminiumhydrid 92
2. mit Natriumborhydrid 92
3. mit Methylmagnesiumjodid 93
4. mit Natriummethylat 93
5. mit Natriumäthylat 94
III. Darstellung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) durch Hydrierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2) octanon-(2) 94
IV. Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2) octanol-(2) 94
1. mit Lithiumaluminiumhydrid 94
2. mit Kalium-tert.-butylat 95
V. Darstellung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal 95
1. 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal 95
2. 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal 95
VI. Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2) octanon-(2)-äthylenketal 96
1. mit Lithiumaluminiumhydrid 96
2. mit Aluminiumhydrid 97
3. mit Methylmagnesiumjodid 98
4. Reduktion mit Lithiumborhydrid 98
5. Reduktionen mit Natriumborhydrid 98
6. Methanolysen 100
7. mit Alkalihydroxyden in Alkoholen 101
8. mit Natriummethylat 102
9. mit Natriumäthylat 102
10. mit Lithium- und Tetrabutylammonium-bromiden 102
11. Vergleichspräparate 104
VII. Darstellung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal aus 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2) octanon-(2) und Orthoameisensäuretrimethylester 105

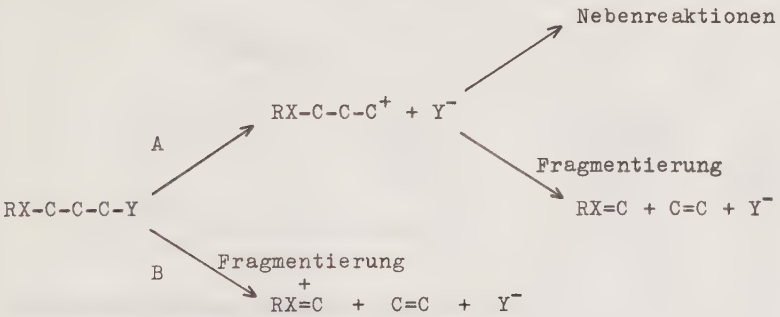
VIII. Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal 105
1. mit Lithiumaluminiumhydrid 105
2. mit Natriummethylat 106
3. Vergleichspräparate 106
IX. Darstellung von 1-Methyl-2-methoxy-4-tosyloxy-bicyclo (2.2.2)octan 107
X. Fragmentierung von 1-Methyl-2-methoxy-4-tosyloxy-bicyclo (2.2.2)octan 109
1. mit Lithiumaluminiumhydrid 109
2. mit Natriummethylat 109
3. Darstellung von 1-Methyl-2,4-dimethoxy-bicyclo(2.2.2)octan 110
XI. Darstellung 4-substituierter 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate 110
1. 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat 110
2. 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat 111
3. 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat 111
4. 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)tosylat 112
5. 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat 112
XII. Reaktionen 4-substituierter 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate 113
1. Solvolysen 113
a) Hydrolysen 113
b) Acetolysen 113
2. Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid 116
3. Reaktion von 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat mit Methylmagnesiumjodid 118
4. Reaktionen von 4-Hydroxy- und 4-Acetoxy-1-methyl-bicyclo (2.2.2)octyl-(2)-tosylaten mit Methyllithium 119
5. Reaktionen von 1-Methyl-4 hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat mit Alkalihydriden 119
6. Reaktionen von 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat mit Alkali-tert.-butylaten 120
7. Vergleichspräparate 121

Anhang 123
XIII. Darstellung 4-substituierter Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate 123
1. Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat 123
2. 4-Hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat 123
3. 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat 124
XIV. Umsetzungen der 4-substituierten Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate 125
1. Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid 125
2. Reaktionen von 4-Hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat mit Alkali-tert.-butylaten 126
3. Vergleichspräparate 127
XV. Spektroskopische Daten der dargestellten Verbindungen 131
1. Kernresonanzspektren 131
2. Infrarotspektren 140
Literaturverzeichnis

Einleitung und Problemstellung

Die heterolytische Fragmentierung ist ein weit verbreiteter Reaktionstyp, der von GROB definiert und eingehend untersucht wurde[1]. Von einer Fragmentierung spricht man, wenn ein Molekül der allgemeinen Form x-b-c-d-y in die Bruchstücke x-b, c=d und y zerfällt. Sie kann bei Solvolysen[1,2] sowohl in basischem[1,3] als auch in saurem[1,4] Milieu eintreten. Gelegentlich wurden Fragmentierungen auch bei oxydativen[5] und reduktiven[6] Prozessen beobachtet.

Die Reaktion kann grundsätzlich nach zwei verschiedenen Mechanismen ablaufen, die in folgendem Schema erläutert werden:



Im Fall (A) handelt es sich um eine Zweistufenreaktion: Zuerst erfolgt die Ablösung des Nucleofugs Y als Anion oder als Neutralmolekül, wodurch ein Carboniumion entsteht. Im zweiten Schritt erfolgt die eigentliche Fragmentierung, die allerdings meistens von Nebenreaktionen wie z.B. Substitutionen oder Eliminierungen begleitet wird.

Im zweiten Fall (B) handelt es sich um eine sogenannte "synchrone Fragmentierung", bei der Ablösung des Nucleofugs Y und Spaltung der C-C-Bindung gleichzeitig vor sich gehen. Eine synchrone Fragmentierung ist möglich, wenn das Orbital des freien Elektronenpaares des Substituenten X und die C-Y-Bindung jeweils antiperiplanar zur C_β-C_γ-Bindung orientiert sind.

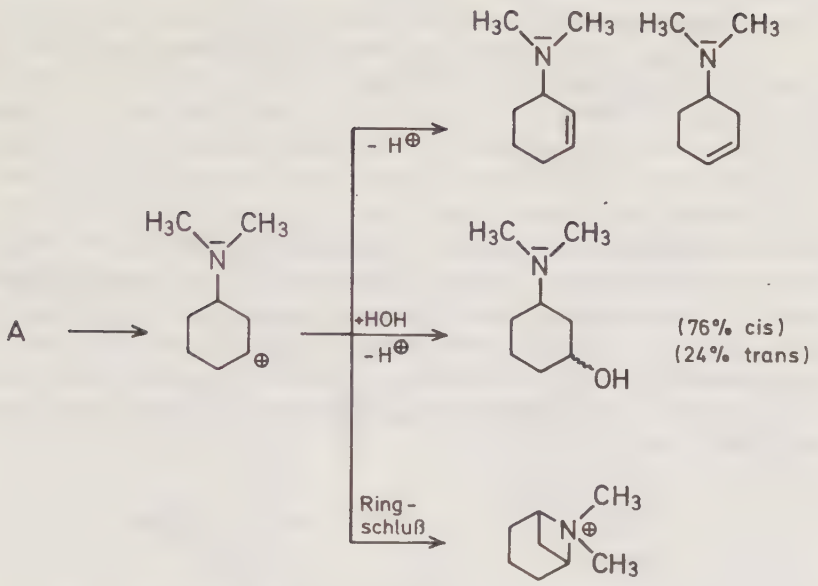
In diesem Fall spricht man von einem frangomeren Effekt[7], der sich u.a. auch in erhöhten Solvolysegeschwindigkeiten bemerkbar macht. Dieser Punkt sei am Beispiel der Solvolysen von cis- und trans-3-Dimethylaminocyclohexyltosylat[8] erläutert:

cis-3-Dimethylaminocyclohexyltosylat

trans-3-Dimethylaminocyclohexyltosylat

Die bevorzugte Konformation (A) des cis-3-Dimethylaminocyclo= hexyltosylats erfüllt alle Voraussetzungen für eine synchrone Fragmentierung. Dementsprechend beobachtet man bei der Solvolyse zu 99 % Fragmentierung. Im Gegensatz dazu ist die bevorzugte Konformation (A) des trans-3-Dimethylaminocyclohexyltosylats ungeeignet für einen Synchronprozess, der hier aus Konformation B heraus erfolgen müßte. Gefunden werden bei der Solvolyse 28 % Fragmentierung, 50 % Eliminierung, 8 % Substitution und 8 % Ringschlußreaktion; also im wesentlichen Folgeprodukte

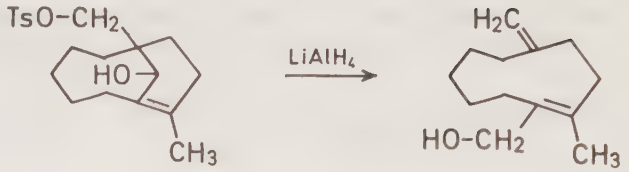
einer Reaktion, die über ein Carboniumion verläuft:



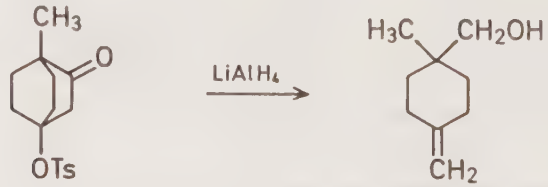
A = trans-3-Dimethylaminocyclohexyltosylat

Das synchron fragmentierende cis-Tosylat reagiert bei gleicher Temperatur 10 Mal schneller als das trans-Isomere.
Unter der Vielzahl von Fragmentierungen haben solche von 1,3-Diol-monotosylaten[1b, 3e, k, 9] bzw. von bicyclischen γ-Ketotosylaten[3,10] eine gewisse Bedeutung zur Darstellung mittlerer Ringe erlangt. Am besten untersucht sind die baseninduzierten Fragmentierungen, die durch Hydroxyl- bzw. Alkoholat-Ionen ausgelöst werden. Dagegen hat die reduktive Fragmentierung, bei der die angreifende Base gleichzeitig Reduktionsmittel ist, bislang nur wenig Beachtung gefunden. So beobachtete zum Beispiel MARSHALL[9] bei der Reduktion von 1-Tosyloxymethyl-8-methyl-bicyclo(5.3.1)undecen-(7)-ol-(11) mit $LiAlH_4$ eine Fragmentierung zum 7-Hydroxymethyl-8-methyl-1-

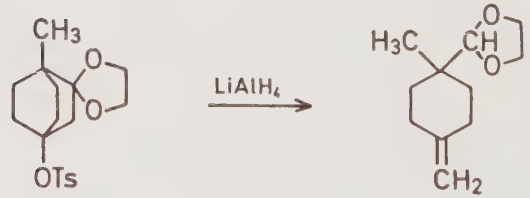
- methylencyclodecen-(7):



Vor einigen Jahren fanden W. KRAUS und Mitarbeiter[11)], daß 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) (1) mit $LiAlH_4$ zum 1-Methyl-1-hydroxymethyl-4-methylencyclohexan (2) fragmentiert[11a,b)] und daß sich das 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)--äthylenketal (3) bei der Reduktion ebenfalls unter Fragmentierung in das 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-aldehyd-äthylenacetal (4) überführen ließ[11a,c)].

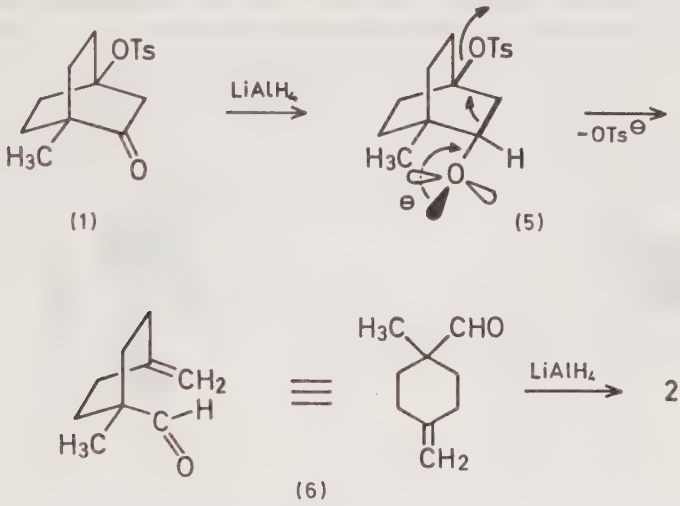


(1) (2)

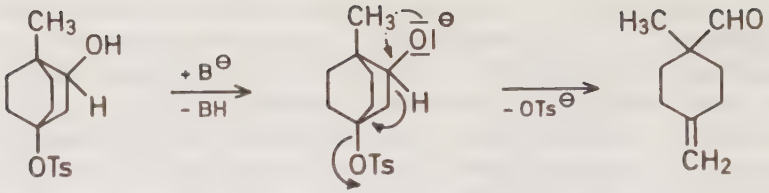


(3) (4)

Im ersten Fall wurde ein Synchronmechanismus über ein O-Anion angenommen[11a,b], im zweiten Fall jedoch eine kationische Mehrstufenreaktion postuliert[11a,c]. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Richtigkeit dieser Annahmen zu prüfen.
Im Falle des Ketotosylats 1 ist die hohe Reaktionsgeschwindigkeit auffällig. Bei Raumtemperatur ist die Reaktion nach wenigen Minuten beendet. Dies kann als Hinweis auf einen Synchronmechanismus dienen. Das bei der Reduktion zunächst gebildete O-Anion erfüllt die von GROB[7] für eine synchrone Fragmentierung geforderte antiperi= planare Anordnung eines freien Elektronenpaares am Sauerstoff und des Tosylatrestes zur C_2-C_3-Bindung:



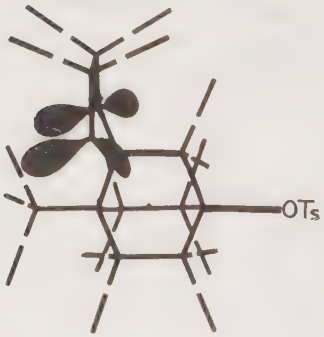
Da bei dieser Reaktion der Schritt 5 → 6 die eigentliche Fragmentierung darstellt, sollte es möglich sein, unter geeigneten Reaktionsbedingungen den intermediär entstehenden Aldehyd (6) zu isolieren. Man sollte zudem erwarten, daß das System auch dann fragmentiert, wenn das Alkoholation (5) nicht durch Reduktion, sondern auf andere Weise erzeugt wird; zum Beispiel bei der Umsetzung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) (7) mit Basen:



(7) (5) (6)

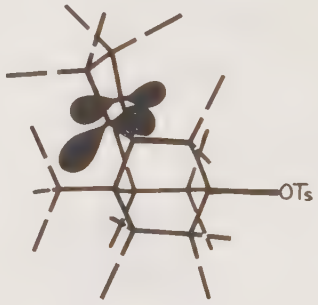
Außerdem sollten kinetische Untersuchungen einen tieferen Einblick in den Reaktionsmechanismus erlauben.
Anders verhält es sich beim Ketaltosylat 3. Hier tritt ebenfalls quantitative Fragmentierung ein. Die Voraussetzungen für das Auftreten eines frangomeren Effekts sind jedoch nicht so gut wie im Fall von 1:

envelop



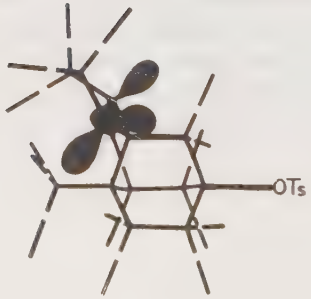
A

twist



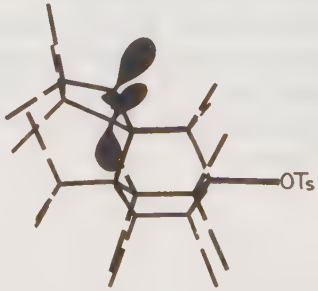
B

twist



C

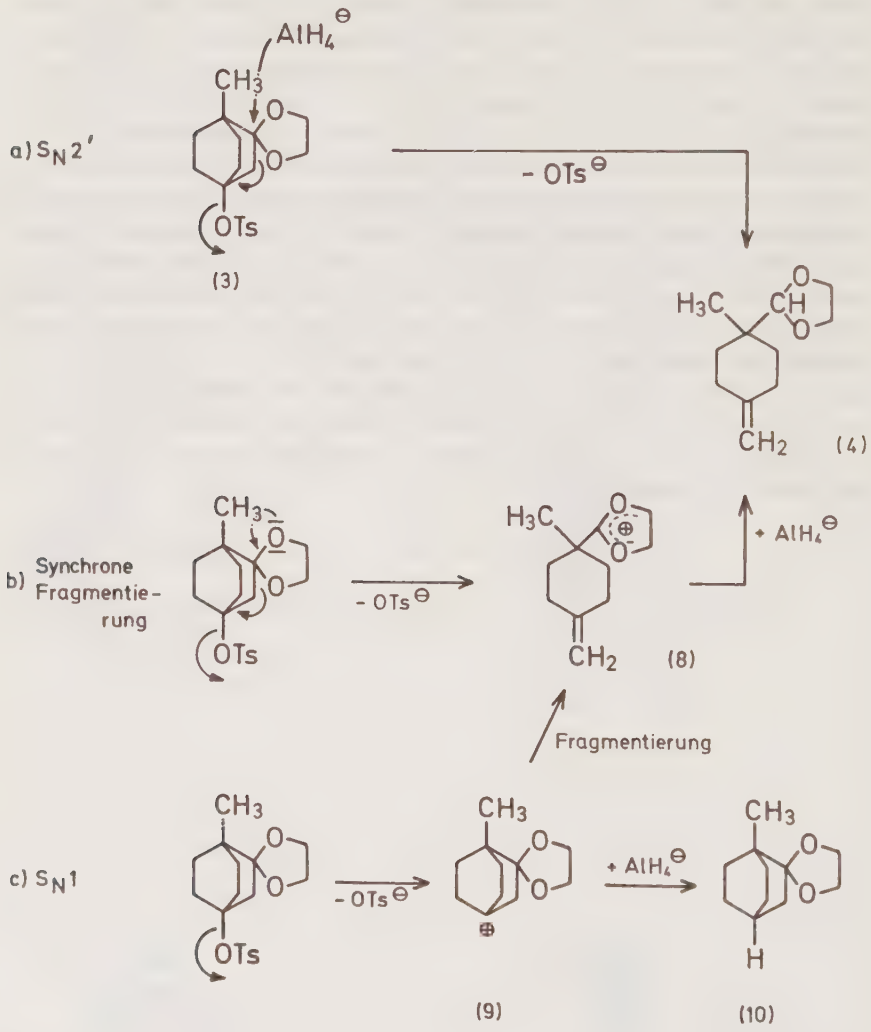
envelop



D

Der Dioxolanring kann 2 envelop- (A,D) und 2 twist-Konformationen (B,C) einnehmen, die miteinander im Gleichgewicht stehen[12]. Wie am Modell ersichtlich, dürfte die Konformation (A) begünstigt sein, da hier die sterische Wechselwirkung zwischen den H-Atomen des Dioxolans und denen der Brückenkopfmethylgruppe am geringsten ist. In diesem Fall ist allerdings eine gewisse Wechselwirkung zwischen den freien Elektronenpaaren der Sauerstoffatome und der Methylgruppe an C-1 nicht auszuschließen. Im Konformeren (A) besitzen die Sauerstoffatome des Dioxolans je ein Elektronenpaar, das fast antiperiplanar zur C_2-C_3-Bindung steht. Somit ist eine synchrone Fragmentierung eventuell möglich. Trotzdem besteht noch ein großer Unterschied zwischen Ketaltosylat 3 und Ketotosylat 1, indem nämlich bei der Reduktion von 1 zuerst ein Alkoholatanion 5 ausgebildet wird, dessen Elektronen sich an der synchronen Fragmentierung beteiligen, während eine solche Beteiligung bei 3 nicht unmittelbar möglich ist, da während der Reaktion kein O-Anion entsteht. Deshalb sind für die Fragmentierung des Ketaltosylats 3 verschiedene Mechanismen in Betracht zu ziehen. Sie sind im Schema 1 zusammengefaßt:

Schema 1 : Fragmentierungsmechanismen von 3



Die erste Alternative (a) wäre ein S_N2'-artiger Synchron-Mechanismus, bei dem Angriff des Alanat -Anions, Fragmentierung und Ablösung des Tosylatrests gleichzeitig erfolgen und man in einem Schritt zu 4 gelangen würde.

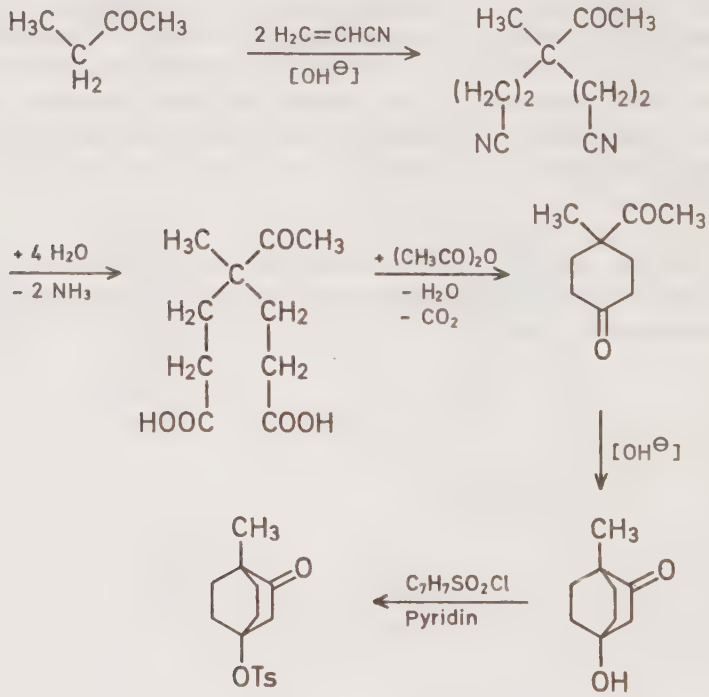
Zweitens (b) könnte, ebenfalls in einem Synchronprozess, eine Fragmentierung zum Dioxoleniumion 8 stattfinden, welches anschließend zu 4 reduziert wird.

Drittens (c) könnte in einem solvolytischen Schritt zunächst das Brückenkopfcarbonium 9 entstehen, welches als energiereiches Kation[13] schnell zum resonanzstabilisierten Dioxoleniumion 8 fragmentieren, oder vom Reduktionsmittel abgefangen werden würde. In diesem Fall müßte man zusätzlich das 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)oc= tanon-(2)-äthylenketal (10) als Reaktionsprodukt erwarten, falls die Geschwindigkeit der Fragmentierung 9⟶8 nicht sehr viel schneller ist als die des Angriffs des Hydridions auf das Brücken= kopfcarboniumion 9.

Auch in diesem Fall sollten kinetische Untersuchungen es er= möglichen, zwischen einem synchronen und einem ionischen Mechanis= mus zu unterscheiden.

I. Reduktive Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)[11,17]:

Aus Methyläthylketon und Acrylnitril erhielt man 4-Methyl-4-acetylpimelonitril und daraus 4-Methyl-4-acetylpimelinsäure[14]. Diese wurde nach einer modifizierten Vorschrift von COLONGE[15,16,17] in 4-Methyl-4-acetylcyclohexanon übergeführt, dessen Cyclisierung 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) ergab. Mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin erhielt man das Tosylat 1:



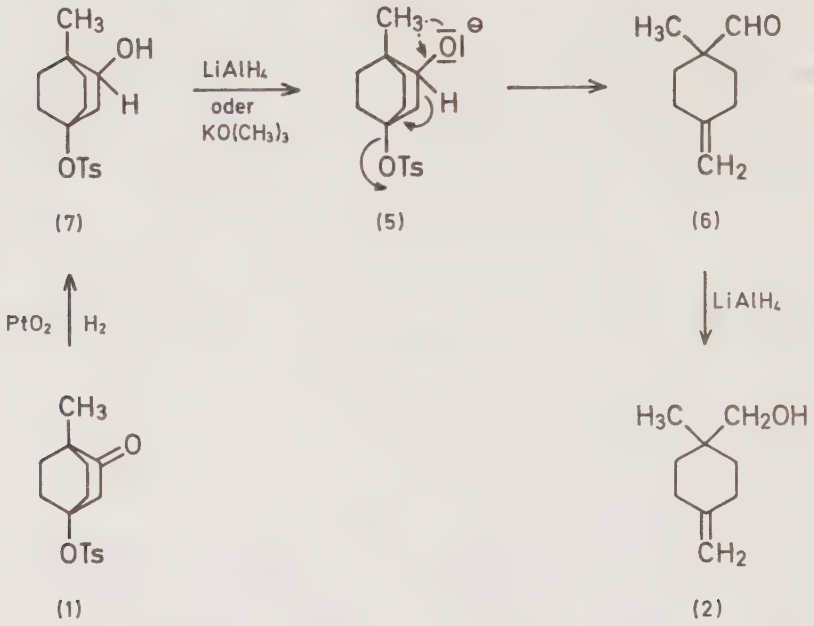
(1)

Zuerst wurden Reduktionen mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Äther, einer $LiAlH_4$-Suspension in Tetrahydrofuran und einer Lösung von $LiAlH_4$ in Tetrahydrofuran durchgeführt, um zu prüfen, ob verschiedene Solvatationszustände des komplexen Hydrids einen Einfluß auf den Verlauf der Reaktion haben würden. Die Reaktionsdauer betrug jeweils 2 Stunden bei Raumtemperatur. In allen Fällen wurde das 1-Methyl-1-hydroxymethyl-4-methylen-cyclohexan (2) als einziges Reaktionsprodukt gefunden. Ein Einfluß des Lösungsmittels und der Solvatation war somit nicht zu erkennen.

Wenn die Annahme richtig ist, daß die reduktive Fragmentierung von 1 über das Alkoxidion 5 verläuft, dann muß die Fragmentierung auch eintreten, wenn man das Anion 5 nicht durch Reduktion sondern auf andere Weise erzeugt, z.B. durch Umsetzung von 1-Methyl-4-tosyloxybicyclo(2.2.2)octanol-(2) mit Basen wie $LiAlH_4$ oder Kalium-tert.-butylat. Das Ketotosylat 1 wurde deshalb in absolutem Tetrahydrofuran über Platindioxyd in der Schüttelente zum 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) (7) hydriert+), und dieses mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Äther reduziert. Hierbei entstand erwartungsgemäß der Alkohol 2 als einziges Reaktionsprodukt. Mit Kalium-tert.-butylat in tert.-Butanol und Tetrahydrofuran entstand aus 7 reines 1-Methyl-1-formyl-4-methylencyclohexan (6), dessen Struktur aufgrund der IR- und NMR-Spektren festgelegt wurde (s. Tabelle S.132). Die Reduktion von 6 mit $LiAlH_4$ ergab wiederum den Alkohol 2.

+)Die Hydrierung ging nur sehr langsam vonstatten. Die Ausgangsverbindung mußte außerordentlich rein sein, da sonst der Katalysator vergiftet wurde. Bei Anwendung von Methanol als Lösungsmittel für die Hydrierung ging das Ketotosylat eine Folgereaktion ein, die nicht näher untersucht wurde, aber wahrscheinlich unter Fragmentierung zum Methylester 11 führte (vgl. S. 14).

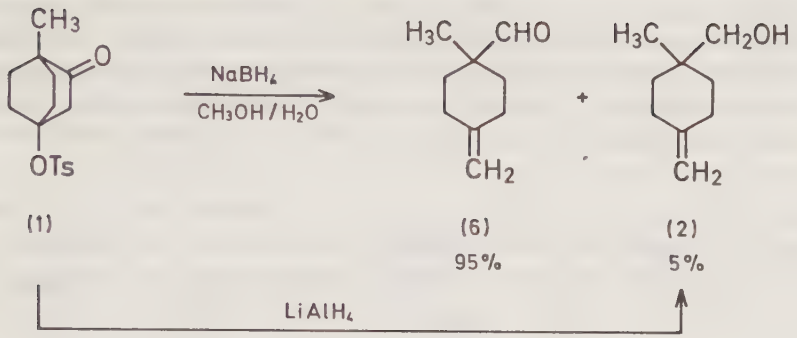
Diese Ergebnisse sind in folgendem Schema zusammengefaßt:



Hieraus geht hervor, daß die reduktive Fragmentierung von 1 über das Alkoholat 5 verläuft und daß der Aldehyd 6 vermutlich als Zwischenstufe durchlaufen wird, die vom überschüssigen Reduktionsmittel zu 2 weiterreduziert wird.

Es wurde nun geprüft, ob es durch Anwendung eines schwächeren Reduktionsmittels wie z.B. $NaBH_4$[18] möglich ist, den Aldehyd 6 auch bei der Reduktion wenigstens z.T. zu fassen. Mit $NaBH_4$ in Methanol-Wasser 5:1 (24 Stdn. bei Raumtemperatur) erhält man aus 1 ein Gemisch aus 95 % 6 und 5 % 2, das präparativgaschromatographisch getrennt wurde[19]. Die Spektren der beiden Komponenten waren mit den Spektren authentischer Vergleichspräparate

identisch :

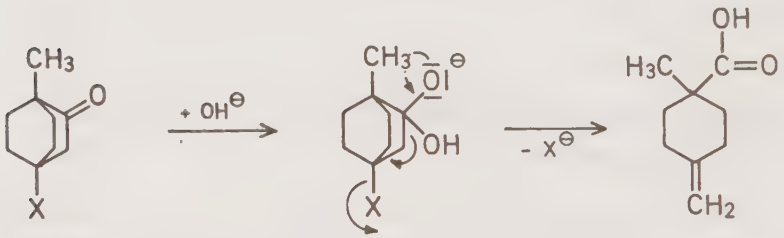


II. Weitere Fragmentierungen von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)

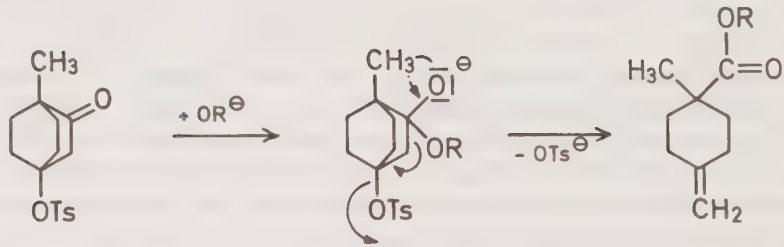
Analog wie die Addition eines Hydridions sollte die Addition eines anderen Anions an die Carbonylfunktion des Ketotosylats ebenfalls eine Fragmentierung hervorrufen. Dies hatte S. JULIA[3d)] für das entsprechende Methansulfonat schon früher gezeigt. Dessen Behandlung mit verdünnter Kalilauge bei 60° lieferte innerhalb weniger Minuten 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-carbonsäure. Die analoge Reaktion, ausgehend von 1, ist von W. KRAUS[11a)] beschrieben worden. In diesem Fall benötigt man jedoch 40-proz. wässrige Kalilauge und eine Reaktionsdauer von einigen Stunden bei 80°, um die Carbonsäure zu erhalten. Die geringere Reaktionsgeschwindigkeit von 1 gegenüber der des Mesylats ist auf die im Vergleich zum Mesylatrest kleinere Ablösungstendenz der Toluolsulfonsäuregruppe zurückzuführen.

Diese Erscheinung ist im Fall eines noch schlechteren Nucleofugs noch stärker ausgeprägt. So lieferte das 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) bei 24-stündiger Behandlung mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Äther bei Raumtemperatur ausschließlich 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octanol-(2). Erst lange Reaktionszeiten bei höherer Temperatur (3 Wochen, siedende $LiAlH_4$-Suspension in Tetrahydrofuran) ergaben etwas Fragmentierungsprodukt 2 neben 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) und wenig 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octanol-(2).

Die Umsetzung des Ketotosylats 1 mit Natriummethylat in Methanol bzw. Natriumäthylat in Äthanol (24 Stdn. bei 60°) ergab unter Fragmentierung die monocyclischen Carbonsäureester 11 und 12.

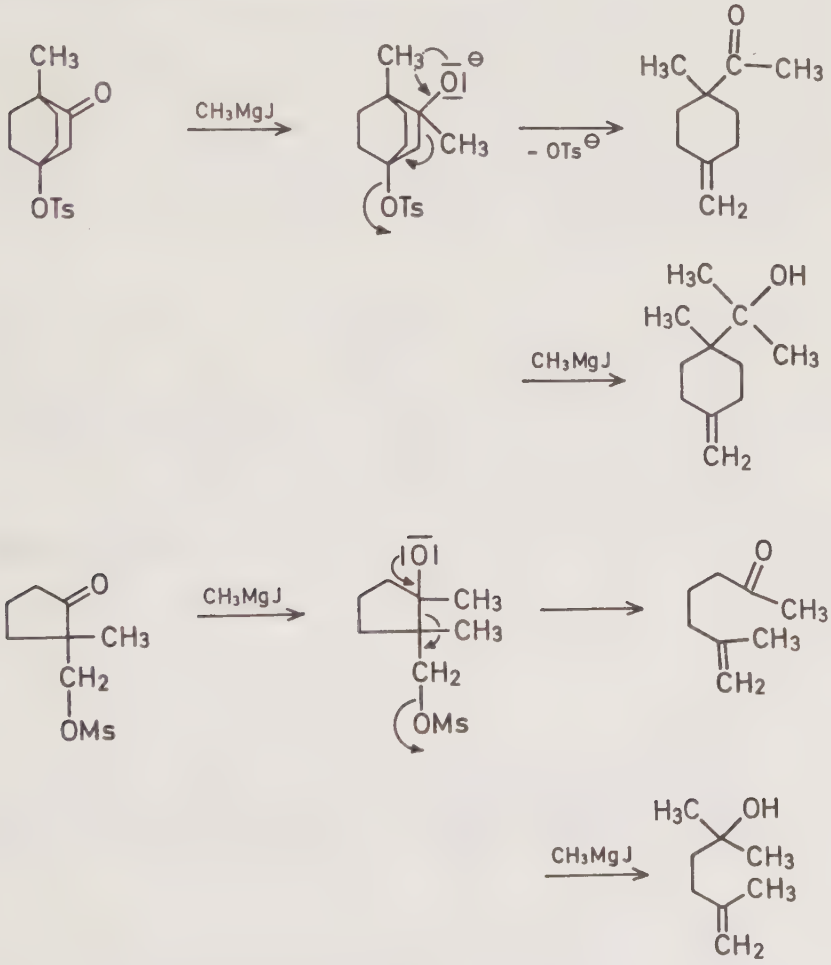


X = -OMs [3d]
-OTs (1) [11a]



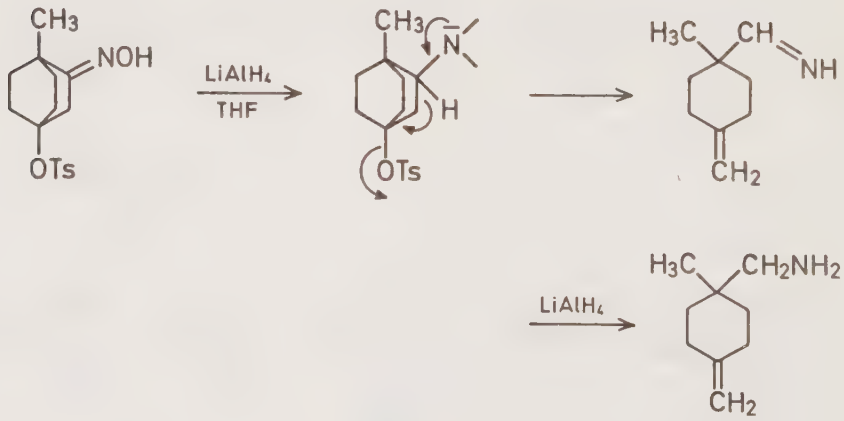
R = -CH_3 (11)
-C_2H_5 (12)

Die Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid führte ganz analog unter Fragmentierung zum 1-Methyl-1-(α-hydroxy)-isopropyl-4-methylen=cyclohexan[20], das mit Hilfe des NMR-Spektrums eindeutig identifiziert wurde (s. Tabelle 11., S. 132). Diese Reaktion entspricht völlig einer von ESCHENMOSER[3a] beschriebenen Fragmentierung, bei der 2-Mesyloxymethyl-2-methyl-cyclopentanon mit CH_3MgJ in 5-Methylen-1,1-dimethylhexanol-(1) übergeführt wird, wobei ein Methylanion die Rolle des Nucleophils übernimmt:



Um so erstaunlicher ist es, daß das 2-Mesyloxymethyl-2-methyl-cyclopentanon bei der Reduktion mit $LiAlH_4$ nicht fragmentiert[3a], sondern zum 2,2-Dimethyl-cyclopentanol reduziert wird. Dieses unterschiedliche Ergebnis kann nur in der Weise gedeutet werden, daß die Reduktion des primären Mesylats mit $LiAlH_4$ wesentlich schneller abläuft als die Fragmentierung des O-Anions. Dagegen geht das Methylmagnesiumjodid keine Reaktion mit dem Mesylatrest ein. Hier erfolgt nur Addition an die Carbonylfunktion zum fragmentierbaren Anion.

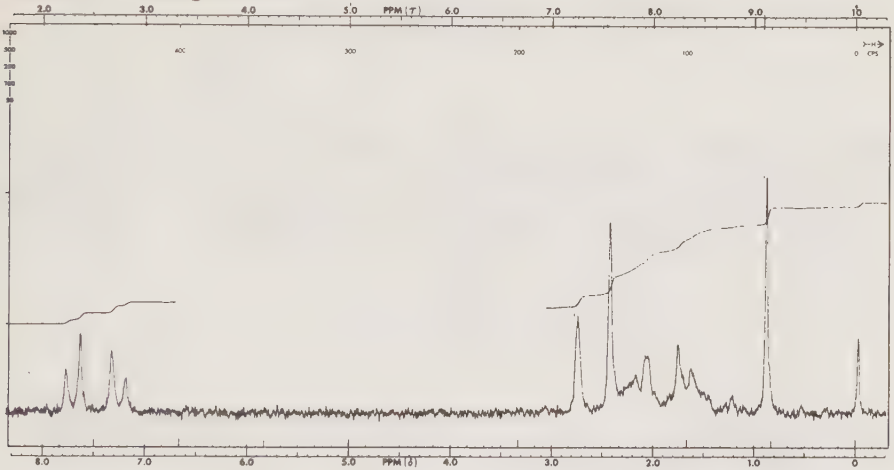
Auch die Reduktion einer heteroanalogen Carbonylfunktion wie z.B. eines Oxims mit einem komplexen Hydrid, die zu einem sekundären Amin führen sollte, ergibt eine quantitative Fragmentierung. So erhielt man bei der Behandlung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-oxim mit $LiAlH_4$ in Tetrahydrofuran das zu 2 analoge 1-Methyl-1-aminomethyl-4-methylencyclohexan, dessen Struktur ebenfalls NMR-spektroskopisch ermittelt wurde:



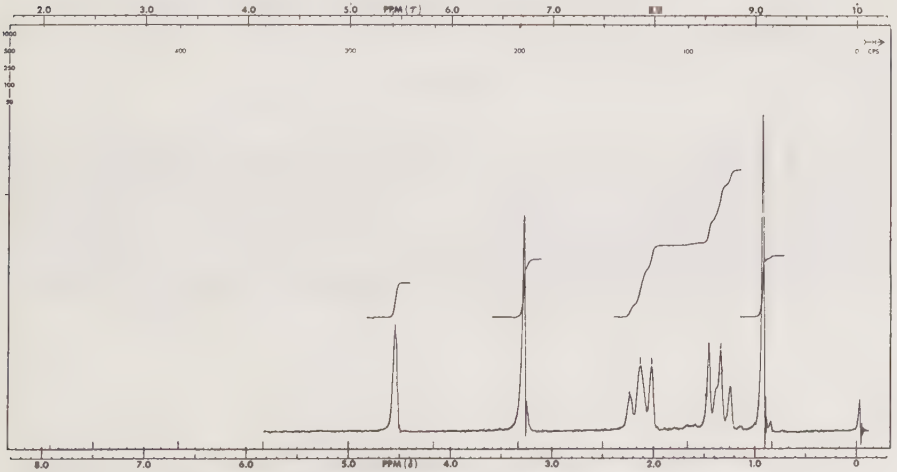
Kinetik:

Die kinetischen Messungen wurden mit $LiAlH_4$-Lösungen in absl. Tetrahydrofuran[21] bekannten Gehalts durchgeführt. Es wurde

immer für einen großen Überschuß an Hydrid gesorgt, um im Bereich pseudo-erster Ordnung zu bleiben. Die Auswertung wurde mit Hilfe der NMR-Spektroskopie vorgenommen. Sie beruhte auf der Messung der Abnahme der Integrationsstufen der aromatischen Ringprotonen des Tosylatrests ($F_{AROM.}$) im Verhältnis zur Zunahme der Integrationsstufen für die Methylenprotonen an C-4 des Fragmentierungsprodukts (F_{EN}). Die Messungen wurden bei zwei verschiedenen Temperaturen vorgenommen, was die Abschätzung der Aktivierungsenergie (E_A) der Reaktion ermöglichte.



1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) (1)



1-Methyl-1-hydroxymethyl-4-methylencyclohexan (2)

Die Zahlenwerte für die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten (K) wurden nach folgender allgemeinen Formel berechnet[22]:

$$K = \frac{1}{f} \cdot \ln \frac{a_o}{a_o - x}$$

wobei a_o die Anfangskonzentration und x die Konzentration zur jeweiligen Zeit t bedeuten. Der Ausdruck wurde so umgeformt, daß er für die Auswertungsmethode brauchbar war:

$$K = \frac{1}{f} \cdot 2{,}303 \cdot \log \left(1 + \frac{F_{EN}}{F_{AROM.}}\right)$$

$F_{EN}/F_{AROM.}$ drückt das Verhältnis der Integrationsstufen der beiden für 1 bzw. 2 charakteristischen Signale aus, das der zeitlichen Konzentrationsänderung proportional ist. Die auf diesem Wege ermittelten Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten betragen:

$$K_{-10^o} = 3.4 \cdot 10^{-5} \quad sec^{-1}$$
$$K_{-20^o} = 6.2 \cdot 10^{-6} \quad sec^{-1}$$

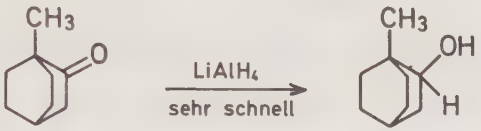
Hieraus ergibt sich mit Hilfe der Arrhenius'schen Gleichung eine Aktivierungsenergie von

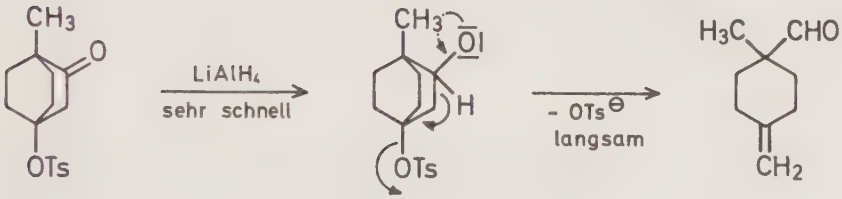
$$E_A = 4.575 \cdot \frac{T_1 \cdot T_2}{T_1 - T_2} \cdot (\log K_1 - \log K_2)$$

$$E_A = 21.9 \quad Kcal/Mol$$

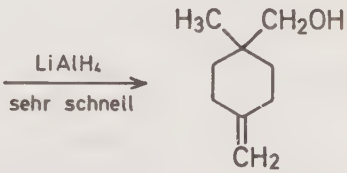
Um sicher zu gehen, daß die Fragmentierungsreaktion, und nicht die Reduktion der Ketofunktion, der langsamste und somit der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktionsfolge war, wurde die Reduktion von 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)[23] als Modellsubstanz mit $LiAlH_4$ unter den obigen Bedingungen kinetisch verfolgt.

In diesem Fall wurde die Auswertung mit Hilfe der Gaschromatographie vorgenommen. Es war nicht möglich, den Umsatz genau zu verfolgen, da z.B. schon bei -30° die Reaktion nach 15 Min. völlig beendet war. Damit war jedoch sichergestellt, daß die Reduktion der Ketofunktion wesentlich schneller erfolgt als die Fragmentierung von 1.





(1) (7) (6)



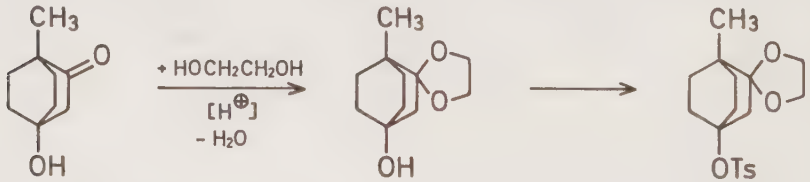
(2)

Die oben erläuterten Ergebnisse stützen die Annahme einer synchronen Fragmentierung bei der Reduktion von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2). Die hohe Reaktionsgeschwindigkeit, die qualitativ schon bei den präparativen Versuchen beobachtet worden war, wurde auf Grund der kinetischen Messungen bestätigt.

Sowohl die RG-Konstanten als auch die Aktivierungsenergie entsprechen den von GROB an anderen Verbindungen gemessenen Werten[8]. Aus den Experimenten mit 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) geht eindeutig hervor, daß das Alkoholat 5 als die im Synchronprozeß fragmentierbare Zwischenstufe auftritt.

III. Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal[11a,11c,17]

1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) wurde mit Äthylenglykol in das 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (13) übergeführt. Dessen Tosylierung mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin ergab das gewünschte Ketaltosylat 3.

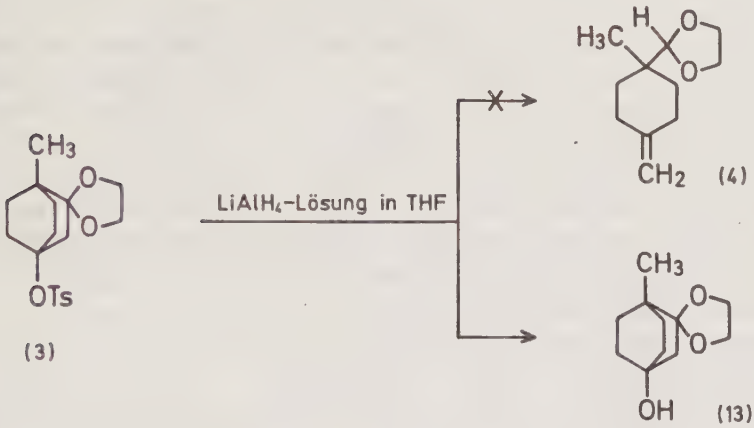


(13) (3)

Als erster Versuch, den Mechanismus der reduktiven Fragmentierung von 3 zum 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-aldehyd-äthylenacetal (4) aufzuklären, sollte die Messung der Kinetik dienen, da die Werte der Aktivierungsenergien für einen synchronen und einem ionischen Vorgang sich stark unterscheiden müßten[8].

Das Meßprinzip war das gleiche wie beim Ketotosylat 1, und es wurde auch in diesem Fall eine $LiAlH_4$-Lösung in Tetrahydrofuran verwendet. Überraschenderweise trat aber unter diesen Bedingungen keine Fragmentierung zu 4 ein. Als einzig nachweisbares Produkt

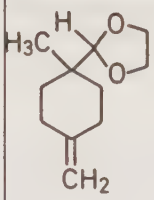
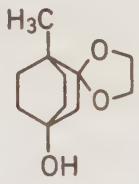
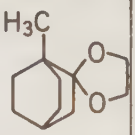
entstand lediglich durch O-S-Spaltung der zugrundeliegende Alkohol 13:



Weitere Versuche in ätherischer Lösung zeigten, daß in diesem Fall Fragmentierung und O-S-Spaltung miteinander konkurrierten, sodaß kinetische Messungen an dem System nicht sinnvoll durchgeführt werden konnten.

Diese unerwarteten Ergebnisse waren der Anlaß, den Einfluß des Lösungsmittels und der äußeren Bedingungen auf den Verlauf der Reduktion von 3 genauer zu untersuchen. Die Umsetzung wurde unter folgenden Bedingungen durchgeführt: mit $LiAlH_4$-Suspensionen in Äther und Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur und unter Rückfluß, sowie mit homogenen $LiAlH_4$-Lösungen in Tetrahydrofuran und Äther. Im letzten Fall wurde kein Temperatureinfluß untersucht, weil unter Rückfluß das $LiAlH_4$ wieder aus der Lösung ausfiel, so daß das System nicht mehr homogen war. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1 : Reduktionen von 3 mit $LiAlH_4$

	 (4)	 (13)	 (10)
Suspension in Äther[a)]	100 %	-	-
Suspension in Äther[b)]	99	1	-
homogene Lösung in Äther[b)]	85	15	-
Suspension in Tetrahydrofuran[b)]	18	82	-
homogene Lösung in Tetrahydrofuran[b)]	4	95	1
homogene Lösung in Tetrahydrofuran[c)]	19	75	6
Suspension in Tetrahydrofuran[c)]	99	1	-

a) 24 Stdn. 40° - b) 24 Stdn. 20° - c) 24 Stdn. 65°.

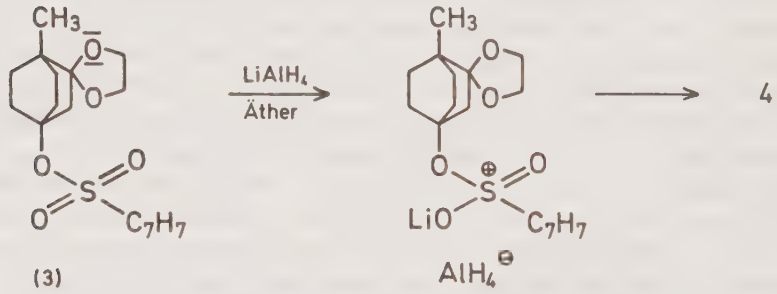
Mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Äther erhielt man unter Rückfluß ausschließlich, bei Raumtemperatur zu über 99 % das Fragmentierungsprodukt 4. Der Alkohol 13 war nur gaschromatographisch auf Grund eines Vergleichs der Retentionszeiten in Spuren nachweisbar. Mit einer homogenen $LiAlH_4$-Lösung in Äther erhielt man 15 % O-S-Spaltung zu 13. In heterogener Phase bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran trat die Fragmentierung (18 % 4) gegenüber der O-S-Spaltung (82 % 13) weit zurück; bei der Reduktion in homogener Tetrahydrofuranlösung wurde nur noch 4 % Fragmentierungsprodukt 4 gefunden, während der

Anteil an 13 auf 95 % anstieg. Hier war das normale, durch C-O-Spaltung entstandene Reaktionsprodukt 10 gaschromatographisch in Spuren nachweisbar. Im siedenden Tetrahydrofuran nahm der Anteil an Fragmentierungsprodukt 4 wieder zu, daneben entstanden 6 % 10. Zur Identifizierung wurde 10 durch Ketalisierung von 1-Methyl-bicyclo (2.2.2)octanon-(2)[11a,23] mit Äthylenglykol dargestellt. Seine Retentionszeit im Gaschromatogramm war mit derjenigen der entsprechenden Komponente im Reduktionsgemisch identisch. Die Reduktion von 3 in heterogener Phase in Tetrahydrofuran lieferte die gleiche Produktzusammensetzung wie die Reduktion in ätherischer Suspension bei 20°.

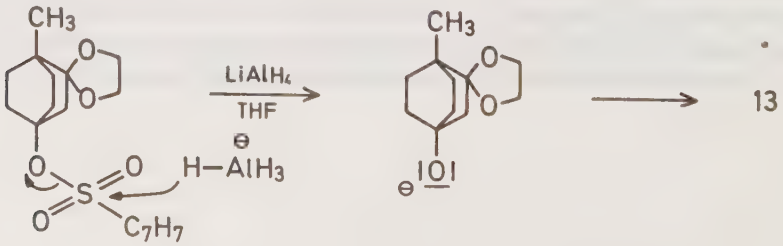
Die Lösungsmittel- und Temperaturabhängigkeit der Produktzusammensetzung bei der Reduktion von 3 zeigt, daß der Reaktionsverlauf entscheidend durch Solvatationseffekte beeinflußt wird. E. WIBERG und Mitarbeiter[24] haben gezeigt, daß $LiAlH_4$ unter anderen auch mit Äther und Tetrahydrofuran Solvate bildet, die nur in bestimmten Temperaturbereichen definiert und stabil sind[24]. In Tetrahydrofuran ist die Solvatation stärker als in Äther[24a], die Stabilität der Solvate nimmt in beiden Lösungsmitteln mit steigender Temperatur ab[24,25]; die Tetrahydrofuran-Solvate sind allerdings thermisch etwas stabiler als die Ätherate[24]. Weiterhin geht die Solvatation nur sehr langsam vor sich[24a], d.h. frisch hergestellte Suspensionen enthalten praktisch nur schwach solvatisiertes $LiAlH_4$ in geringer Konzentration. Die Geschwindigkeit der Solvatation des $LiAlH_4$, welches in diesen Solvaten zunächst in Form von Kontaktionenpaaren vorliegen dürfte, in einzeln solvatisierte Lithium-Kationen und AlH_4-Anionen[24a,26] hängt sicherlich ebenfalls von der Natur des Lösungsmittels und der Temperatur ab. Nimmt man weiter an, daß das Kation für den Ablauf der Reduktion eine ebenso wichtige Rolle spielt[26d,27a] wie das Alanat-Ion und wie dieses mehr oder weniger lösungsmittel[27]- und temperaturabhängig solvatisiert wird[24a,26], dann können die in Tabelle 1 zusammengefaßten Ergebnisse folgendermaßen interpretiert werden:

In ätherischer Suspension bei Raumtemperatur oder unter Rückfluß ist das $LiAlH_4$ nur schwach solvatisiert. Die Stabilität der Solvate nimmt zu, wenn man über die homogene Ätherlösung zur Suspension in Tetra-

hydrofuran und schließlich zur homogenen Tetrahydrofuranlösung über= geht. Mit zunehmender Solvatstabilität nimmt der Anteil an O-S-Spal= tung (Alkohol 13) zu, der Anteil an O-Alkyl-Spaltung, d.h. an Frag= mentierungsprodukt 4, entsprechend ab. In siedendem Tetrahydrofuran ist es ähnlich. Die homogene Lithiumalanatlösung enthält vergleichs= weise mehr und stärker solvatisiertes $LiAlH_4$ als die Suspension und liefert dementsprechend weniger Fragmentierungsprodukt 4. Aus diesen Überlegungen läßt sich folgender Mechanismus ableiten: Das in Äther ($LiAlH_4$-Suspension) relativ schwach solvatisierte Lithium-Kation wird vom Sauerstoff der Tosyloxygruppe gebunden. Das dabei entstehende Sulfoniumion kann unter O-Alkyl-Spaltung auf den im Schema 1, S. 8 aufgezeigten Wegen zum Fragmentierungsprodukt 4 weiterreagieren:



In homogener Tetrahydrofuranlösung dagegen ist das Lithium-Kation sehr viel stärker solvatisiert. Es kommt nicht zur Ausbil= dung des Sulfoniumions. Damit entfällt weitgehend die Möglichkeit zur Abspaltung des stabilen Lithiumtosylats und das Alanat-Anion, oder über das Gleichgewicht $AlH_4^- \rightleftharpoons AlH_3 + H^-$ [26,28] ein Hydrid-Ion greift in einer normalen S_N2-Substitution am Schwefel[29] an. So kommt es zur O-S-Spaltung und damit zur Bildung des Alkoholat-Ions bzw. des zugrundeliegende Alkohol 13:



Das "normale" Reduktionsprodukt 10, das zu maximal 6 % in siedendem Tetrahydrofuran entsteht, kann über das Brückenkopfkation 9 (vgl. Schema 1, S. 8) oder in einer S_Ni-Reaktion gebildet werden, die durch Aluminiumhydrid ausgelöst wird, welches sich unter diesen Reaktionsbedingungen bilden kann.

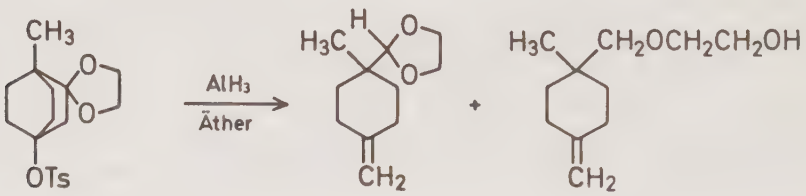
In diese Überlegungen lassen sich auch all diejenigen Fälle einbeziehen, bei denen sowohl Fragmentierung als auch O-S-Spaltung eintreten. Mit zunehmender Solvatstabilität werden immer weniger Lithium-Kationen verfügbar und damit nimmt der Anteil an O-S-Spaltung durch S_N2-Substitution am Schwefel zu. Umgekehrt führt eine Abnahme der Solvatstabilität, beispielsweise bei Temperaturerhöhungen oder beim Wechsel des Lösungsmittels, zu einer Zunahme der Fragmentierung.

Es ist anzunehmen, daß dies auch für die Reduktion einer Reihe anderer Tosylate gilt. So sind möglicherweise auch die früher bei derReduktion von Tosylaten unterschiedlicher Struktur mit Lithiumalanat gelegentlich beobachteten O-S-Spaltungen[30] nicht nur auf sterische Effekte[31] sondern auch auf Lösungsmitteleffekte zurückzuführen.

Daß man einen solchen Lösungsmitteleffekt bei der Reduktion vom Ketoltosylat 1 nicht beobachtet, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß hier ein Alkoxidion gebildet wird, dessen Fragmentierung wesentlich schneller erfolgen dürfte als die des Ketaltosylats 3 (vgl. Diskussion im Abschnitt IX).

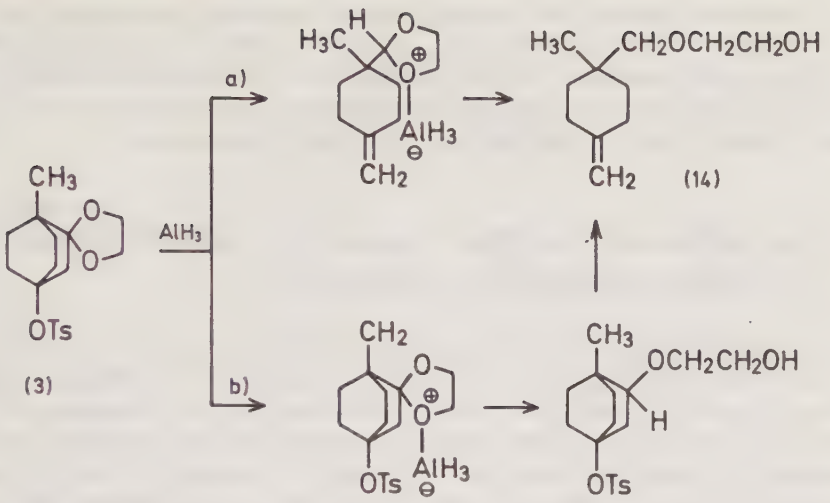
Um die Rolle des Lithium-Kations zu untersuchen, wurde 3 auch mit Aluminiumhydrid reduziert. Im Gegensatz zu dem nucleophilen Alanat-Anion reagiert Aluminiumhydrid als schwache Lewis-Säure[32,33] elektrophil. Diese Eigenschaft zeigt sich bei folgenden Reaktionen: Epoxide werden mit AlH_3 viel leichter gespalten als mit $LiAlH_4$[32b] und Cyclohexyltosylat wird während einer vierundzwanzigstündigen Behandlung mit AlH_3 bei Raumtemperatur nur spurenweise angegriffen[32a]. Somit sollte die Möglichkeit eines nucleophilen Angriffs am Schwefelatom des Tosylatrests und damit die O-S-Spaltung entfallen.

Das Ketaltosylat 3 wurde mit einer AlH_3-Lösung in Äther[32] 24 Stdn. bei Raumtemperatur behandelt. Dabei entstand ein Gemisch aus 50 % 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-aldehyd-äthylenacetal (4) und 50 % 1-Methyl-1-(β-hydroxy)-äthoxymethyl-4-methylencyclohexan (14):



(3) (4) (14)

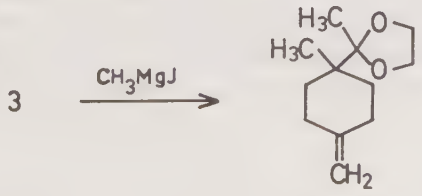
14 wurde zusätzlich nach einer von R.K. BROWN[34] beschriebenen Methode dargestellt, welche durch Anwendung eines Reduktionssystems mit elektrophilem Charakter wie z.B. $LiAlH_4$-$AlCl_3$ die reduktive Spaltung von Dioxolanen ermöglicht. Die Behandlung von 3 mit diesem Reduktionssystem ergab 14 als einziges Reaktionsprodukt, dessen Struktur auf NMR- und IR-spektroskopischem Wege ermittelt wurde (s. Tabelle 12, S. 133). Die Reduktion von 3 mit Aluminiumhydrid war in mehrfacher Hinsicht wichtig: Sie zeigte erstens, daß die Beteiligung eines Kations (z.B. Lithium in $LiAlH_4$) nicht unbedingt zur Fragmentierungsreaktion erforderlich ist. Zweitens geht daraus hervor, daß ein Reduktionsmittel mit elektrophilem Charakter keinerlei O-S-Spaltung hervorruft. Dies stützt die Annahme der intermediären Bildung eines Sulfoniumions durch Addition eines Elektrophils wie z.B. ein Lithium-Kation oder ein AlH_3-Moleküls an den Sauerstoff des Tosylatrests, die der Fragmentierung vorangeht. Drittens zeigt ein Vergleich der mit AlH_3 und der mit $LiAlH_4$-$AlCl_3$ erhaltenen Produkte, daß die reduktive Fragmentierung von 3 mit $LiAlH_4$ nicht durch elektrophile Verunreinigungen im Reduktionsmittel ausgelöst wird, da dort kein 14 gefunden wird. Ob die Dioxolanspaltung bei den oben beschriebenen Reaktionen vor oder nach der Fragmentierung eintritt oder ob beide Reaktionen nebeneinander ablaufen, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden:



Da mit AlH_3 die Reaktion quantitativ zu Fragmentierungspro=dukten, die reduktive Fragmentierung von Monoalkoxytosylaten, wie sie z.B. auf Weg b) entstehen, aber nur teilweise zur Fragmentierung (vgl. S. 44) führen, muß jedoch Weg a) bevorzugt sein.

IV. Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal mit Methylmagnesiumjodid[20)]

Im Zusammenhang mit der Reduktion vom Ketaltosylat 3 mit $LiAlH_4$ wurde auch geprüft, ob eine Fragmentierung ähnlich wie beim Ketotosylat 1, auch mit Grignardverbindungen möglich ist. Die Behandlung von 3 mit Methylmagnesiumjodid in Äther lieferte in der Tat das 2-Methyl-2-(1-methyl-4-methylen)cyclohexyl-dioxolan (15) als einziges Reaktionsprodukt:



(15)

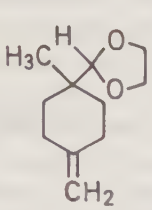
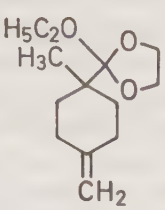
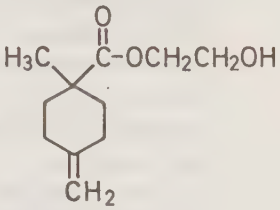
Im Gegensatz zu den bei der Grignardierung von 2-substituierten Dioxolanen in Benzol beobachteten Ringöffnungen[35] bleibt hier der Dioxolanring erhalten. Dieses unterschiedliche Verhalten dürfte auf ähnliche Solvatationseffekte zurückzuführen sein, wie sie auch bei der Reduktion des Ketaltosylats 3 mit $LiAlH_4$ auftreten.

V. Reduktionen von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal mit komplexen Borhydriden[36]

Während die Reduktion von Alkyltosylaten mit $LiAlH_4$ eine bekannte Methode ist, um zu den zugrundeliegenden Kohlenwasserstoffen zu gelangen[31a], soll Natriumborhydrid Tosylate nicht angreifen[37]. Um nun zu prüfen, ob eine reduktive Fragmentierung trotzdem mit diesem Reduktionsmittel möglich ist, wurde die Reduktion des Ketaltosylats 3 auch mit komplexen Borhydriden untersucht. Zudem ermöglichen die Alkaliborhydride eine breite Variation der Reduktionskraft, je nachdem welches Kation[38a] oder welches Lösungsmittel benutzt wird[18c,38b].

Als komplexe Borhydride wurden $LiBH_4$ und $NaBH_4$ gewählt. Die $LiBH_4$ Reduktion wurde bei 60° in Isopropanol, die Reaktion mit $NaBH_4$ bei 60° in folgenden Lösungsmitteln durchgeführt: a) Isopropanol, b) 90-proz. wässriges Äthanol, c) 96-proz. Äthanol, d) Wasser mit Spuren Methanol (um 3 in Lösung zu bringen), e) 10-proz. wässriges Methanol, f) 80-proz. wässriges Methanol. Die Reaktionsdauer betrug 24 Stdn.. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2, S. 29 zusammengefaßt.

Tabelle 2 : Reduktionen von 3 mit komplexen Borhydriden

Reduktionsmittel	Lösungsmittel	 (4)	 (16)	 (17)
$LiBH_4$	Isopropanol	100 %	-	-
$NaBH_4$	Isopropanol	100	-	-
$NaBH_4$	90-proz.wässriges Äthanol	100	-	-
$NaBH_4$	Wasser mit Spuren Methanol	100[a]	-	-
$NaBH_4$	96-proz. Äthanol	70	30	-
$NaBH_4$	10-proz.wässriges Methanol	40	-	60
$NaBH_4$	80-proz.wässriges Methanol	-	-	100

a) die %-Zahl bezieht sich auf das umgesetzte Tosylat (20 %)

In allen Fällen tritt Fragmentierung ein. Aus der Tabelle 2 geht hervor, daß man bei Anwendung von $LiBH_4$ und $NaBH_4$ in Isopropanol nur das 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-aldehyd-äthylenacetal (4) als das normale Produkt einer reduktiven Fragmentierung erhielt. Analoge Ergebnisse lieferten die Umsetzungen mit $NaBH_4$ in

90-proz. wässrigem Äthanol und Wasser, wo die Reaktion allerdings viel langsamer verläuft. in 96-proz.Äthanol wird neben 4 zusätzlich noch 2-Äthoxy-2-(1-Methyl-4-methylen)cyclohexyl-dioxolan (16) gefunden. Dagegen wurde die Reduktion in 90-proz. wässrigem Methanol durch Bildung von 1-Methyl-1-(β-hydroxy)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (17) infolge einer zusätzlichen Öffnung des Dioxolanrings gekennzeichnet. 17 war sogar das einzige Reaktionsprodukt bei der Reduktion in 20-proz. wässrigem Methanol. Die Strukturen von 16 und 17 wurden aus den spektroskopischen Daten abgeleitet. Die beiden Verbindungen wurden außerdem noch auf anderem Wege dargestellt (s.S. 32).

Diese zunächst überraschenden Ergebnisse werden verständlich, wenn man Reaktionsvermögen und Stabilität der komplexen Hydride im jeweiligen Lösungsmittel betrachtet. Die Reaktionsgeschwindigkeit einer Reduktion mit komplexen Borhydriden hängt außer der Reaktivität der Ausgangsverbindung in erster Linie vom Solvatations- bzw. Dissoziationsgrad des Reduktionsmittels ab. In Alkoholen scheinen zum größten Teil undissoziierte Moleküle vorzuliegen, so daß der Ablauf der Reduktion auch vom Kation beeinflußt wird[18b,c,38b]. In Wasser dagegen ist $NaBH_4$ in hohem Maße dissoziiert, so daß die Borhydridionen, die ein starkes Reduktionsvermögen besitzen, die Reaktion einleiten[38b,39]. In Methanol ist die Stabilität von $NaBH_4$ allerdings nur gering[18b,c,38b].

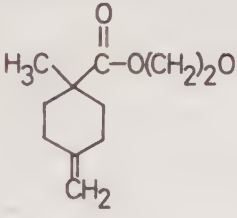
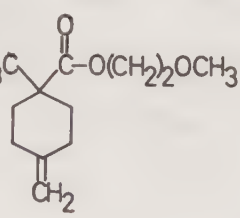
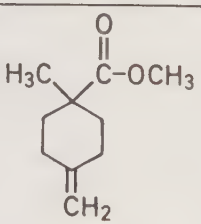
Anhand der Eigenschaften der Reduktionsmittel kann man die Ergebnisse folgendermaßen interpretieren: Ist die Stabilität vom $NaBH_4$ im betreffenden Lösungsmittel groß genug (z.B. in Isopropanol oder Wasser), so findet Reduktion zu 4 statt. Ist seine Lebensdauer dagegen sehr kurz (z.B. in Methanol), so beobachtet man die Ringöffnungsreaktion zu 17. Bei mittlerer Lebensdauer (z.B. in Äthanol) findet man eine Konkurrenzreaktion zwischen Reduktion zu 4 und Bildung des Orthoesters 16. In den verschiedenen Methanol-Wasser-Gemischen konkurrieren dagegen Reduktion zu 4 und Ringöffnung zu 17 miteinander. Dies legt den Gedanken nahe, daß es sich bei diesen Reaktionen um solvolytische Prozesse handelt, bei denen das Dioxo-

leniumion 8 als Zwischenstufe auftritt, welches dann mit dem Lösungsmittel zu Ringöffnungsprodukten oder Orthoestern reagiert, bzw. durch das Reduktionsmittel abgefangen wird, wobei die verschiedenen Nucleophile miteinander um das Dioxoleniumion konkurrieren+).

VI. Solvolysen von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal[36]

Die am Ende des letzten Abschnitts angestellten Überlegungen gaben den Anstoß zur Untersuchung der Solvolyse von 3. Es wurden Methanolysen durchgeführt. Man arbeitete mit wasserhaltigem und absol. Methanol, gepuffert wurde mit Calciumcarbonat und mit Pyridin. Die Reaktionsdauer betrug jeweils 24 Stdn., die Reaktionstemperatur 60°. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 3 zusammengefaßt:

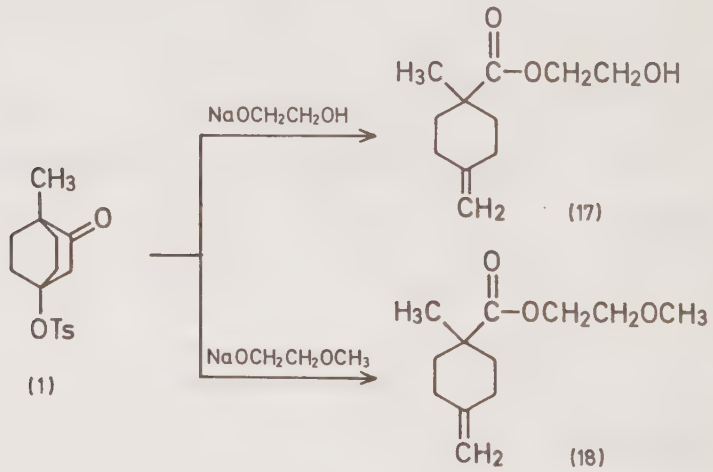
Tabelle 3: Methanolyse von 3

Reaktionsbedingungen	 (17)	 (18)	 (11)
wässriges Methanol(+$CaCO_3$)	99 %	1 %	-
absol. Methanol (+$CaCO_3$)[a)]	86 %	12 %	2 %
absol. Methanol (Pyridin)	53 %	33 %	14 %

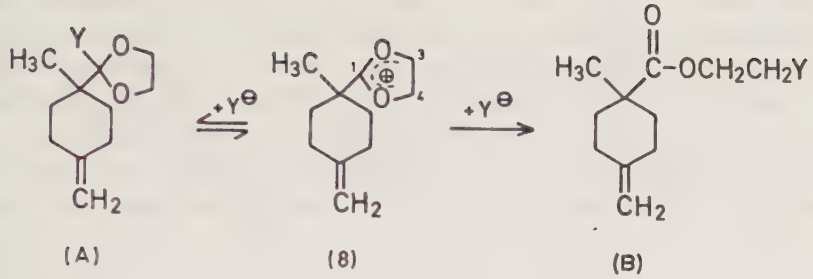
a) das $CaCO_3$ wurde vor der Umsetzung getrocknet

+) $NaBH_4$ ist bereits gelegentlich zum Abfangen von Carboniumionen verwendet worden, die bei Solvolysen oder solvolytischen Fragmentierungen entstehen[40,41].

In wässrigem Methanol erhielt man eine Mischung aus über 99 % 1-Methyl-1-(β-hydroxy)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (17) und Spuren 1-Methyl-1-(β-methoxy)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (18), das nur auf Grund eines Vergleichs der Retentionszeiten gaschromatographisch nachweisbar war. In absol. Methanol und getrocknetem $CaCO_3$ trat dagegen neben 86 % 17 und 12 % 18 mit 2 % eine neue Komponente auf, bei der es sich um 1-Methyl-4-methylencyclohexyl-(1)carbonsäuremethylester (11) handelte, der früher bereits beschrieben wurde (vgl. S. 14). Die unabhängige Synthese von 17 und 18 gelang durch Umsetzung des Ketotosylats 1 mit den Natriumsalzen von Äthylenglykol bzw. Äthylenglykolmonomethyläther in einer baseninduzierten Fragmentierung:



Alle Solvolysen verliefen unter quantitativer Fragmentierung. Man findet aber nur noch Ringöffnungsprodukte. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, daß die Methanolyse über das Dioxoleniumion 8 verläuft, welches als ambidentes Kation[42] sowohl substituiert werden als auch Ringöffnungsreaktionen eingehen kann[42]:

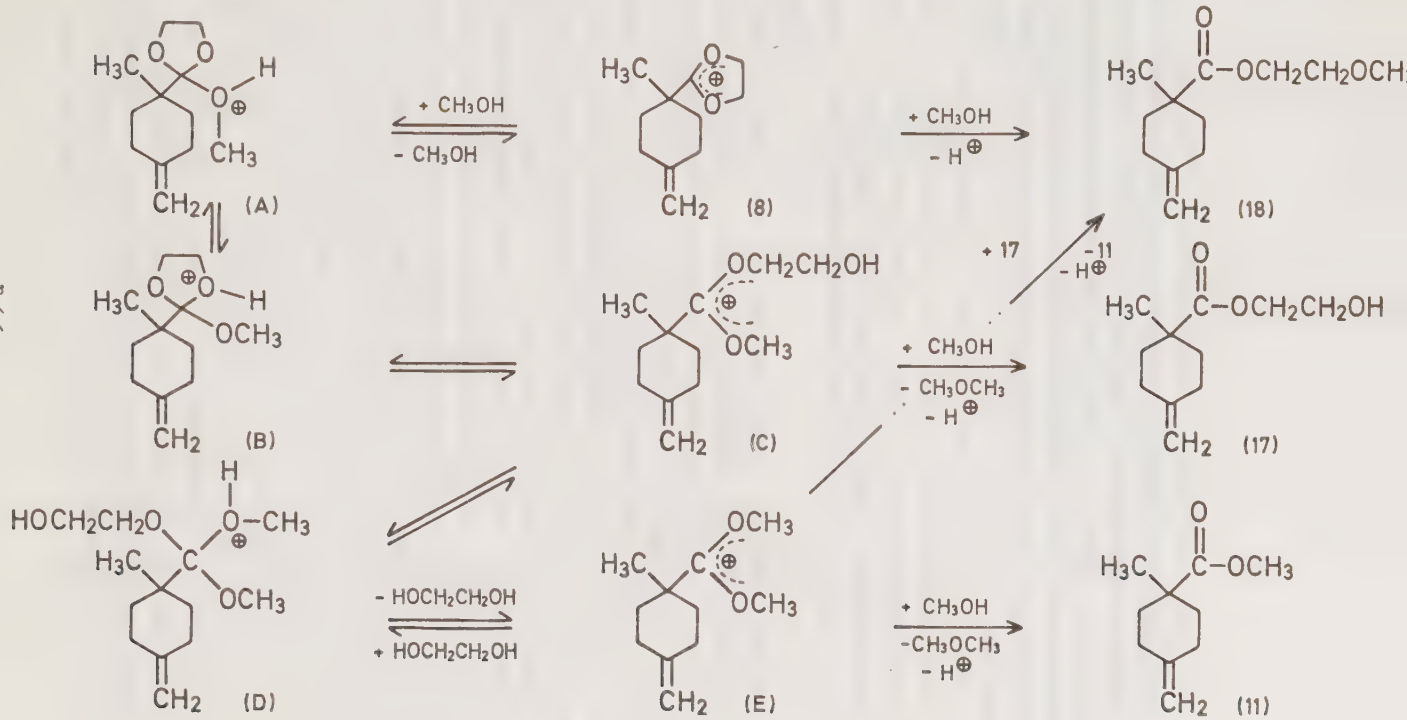


(A) (8) (B)

Bei solchen Reaktionen addiert sich das Nucleophil Y^- bevorzugt am Ort geringster Elektronendichte, d.H. am C-Atom 1. Ist der Energiegewinn beim Knüpfen der neuen Bindung so groß, daß keine reversible Reaktion stattfindet, so lässt sich das in kinetisch kontrollierter Reaktion gebildete Produkt A fassen. Stellt sich jedoch ein Gleichgewicht zwischen A und 8 ein, so reagiert 8 mit dem Nucleophil in einer thermodynamisch kontrollierten Reaktion zu den Ringöffnungsprodukten B. Die Richtung der Reaktion hängt dabei von der Natur des Nucleophils Y^-, der Stabilität des ambidenten Kations, der Temperatur, der Reaktionsdauer und vom Lösungsmittel ab[42]. Aus dieser Überlegung läßt sich das allgemeine Reaktionsschema 2 ableiten, das es ermöglicht, die Bildung sämtlicher Solvolyseprodukte zu erklären:

Direkter Angriff von Methanol an C-3 und C-4 des Dioxoleniumions 8 führt unter Protonenabspaltung direkt zum 1-Methyl-1-(β-methoxy)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (18). Die Methanoladdition kann aber auch an C-1 von 8 erfolgen. Sie führt zu einem protonierten Orthoester A. Anschließende Protonenwanderung liefert ein neues Orthoesterderivat B, das nun seine positive Ladung im Dioxolanring trägt. Danach kann Ringöffnung eintreten. Man erhält ein Dialkoxoniumion C, das nach Addition eines Mols Methanols, Dimethylätherabspaltung sowie Ablösung eines Protons zum 1-Methyl-1-(β-hydroxy)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (17) führt. C kann seinerseits ein Mol Methanol addieren. Somit gelangt man zu einem neuen protonierten Orthoester D. Äthylenglykolabspaltung aus D führt zu einem neuen

Schema 2 :


+ CH3OH
- CH3OH
(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
(8)
(18)
(17)
(11)
+ 17
-11
- H⊕
+ CH3OH
- CH3OCH3
- H⊕
- HOCH2CH2OH
+ HOCH2CH2OH

Dialkoxoniumion E. Unter Beteiligung von Methanol und anschließender Dimethyläther- und Protonenabspaltung entsteht der 1-Methyl-4-methylencyclohexyl-(1)-carbonsäuremethylester (11). E kann zudem durch Methylierung von 17 und Protonenabspaltung in einem Schritt 11 und 18 ergeben.

Alle Schritte, die zu den Endprodukten 11, 17 und 18 führen, sind unter den Reaktionsbedingungen irreversibel, während alle intermediären Schritte Gleichgewichtsreaktionen sind.

Die Beteiligung eines Dioxoleniumions des Typs 8 und analoge Ringöffnungsprodukte wurden inzwischen auch bei der solvolytischen Fragmentierung der isomeren 2-Tosyloxy-norbornanon-7-äthylenketale formuliert[43)+)].

Der Vergleich der in Schema 2 erläuterten Solvolyseergebnisse mit den Ergebnissen der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Reduktionen zeigt, daß es sich auch bei den reduktiven Fragmentierungen des Ketaltosylats 3 mit Alkaliborhydriden um solvolytische Prozesse handelt, in deren Verlauf das Dioxoleniumion 8 gebildet wird. Dieses reagiert mit dem Reduktionsmittel irreversibel zum kinetisch kontrollierten Produkt A (Y=H, vgl. Schema , S.33), bzw. mit dem Solvens zu den Ringöffnungsprodukten B (vgl. Schema, S.33), wobei das Verhältnis A:B jeweils von der Nucleophilie des Lösungsmittels sowie der Stabilität und der Nucleophilie des Boranat-Ions in diesem Lösungsmittel abhängt.

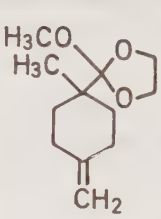
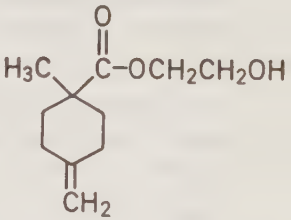
Der Einfluß der Nucleophilie der Reaktionspartner auf das Verhältnis der Fragmentierungsprodukte A und B zeigt sich noch deutlicher, wenn man die Methanolyse in Gegenwart von Alkalihydroxyden durchführt, wobei über das Gleichgewicht:

$$Me^+ OH^- + CH_3OH \rightleftharpoons Me^+ {}^-OCH_3 + H_2O$$

Methoxyl-Ionen entstehen, welche mit dem Lösungsmittel um das Dioxoleniumion 8 konkurrieren: Das Ketaltosylat 3 lieferte bei der Methanolyse in Gegenwart von LiOH, NaOH und KOH, die in Tabelle 4 aufgeführten Produkte:

+) Zur Beteiligung eines Dialkoxoniumions an einer baseninduzierten Fragmentierung, vgl. Lit.[3n)].

Tabelle 4 : Behandlung von 3 mit Alkalihydroxyden in absol. Methanol

Alkali= hydroxyd	Reaktions= dauer	 (19)	 (17)
LiOH	24 Stdn.	72 %	28 %
	48 Stdn.	78	22
NaOH	24 Stdn.	80	20
	48 Stdn.	80	20
KOH	24 Stdn.	79	21
	48 Stdn.	85	15

Die Reaktionen wurden bei 60° durchgeführt. Nach 24 und 48 Stdn. Reaktionsdauer wurde je eine Probe entnommen. Die Berechnung der Verhältniszahlen erfolgte mit Hilfe der NMR-Spektroskopie durch Ausmessung der Integrationsstufen der Methylgruppen an C-1 des Cyclohexanrings, die allerdings nur um 14 cps gegeneinander verschoben sind. Die Genauigkeit der Auswertung ist deshalb nicht sehr groß.

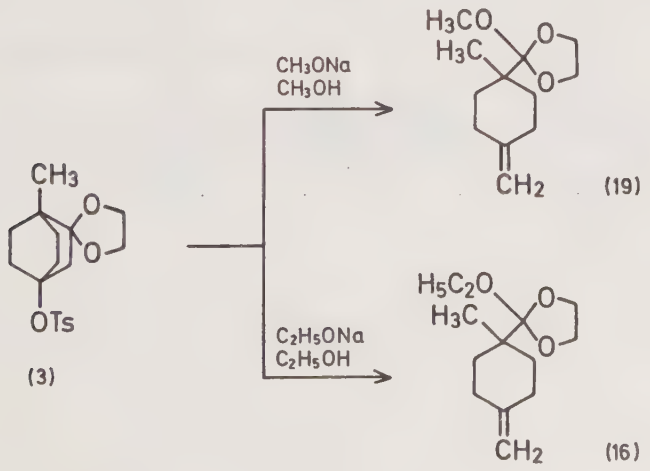
In allen untersuchten Fällen entstehen ungefähr 80 % 2-Methoxy-2-(1-methyl-4-methylen)cyclohexyl-dioxolan (19) und ungefähr 20 % 1-Methyl-1-(β-hydroxy)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (17).

Die im Vergleich zu Methanol wesentlich höhere Nucleophilie des Methylat-Ions bewirkt demnach eine deutliche Zunahme des in kinetisch kontrollierten Reaktion gebildeten Orthoesters 19.

Diese Ergebnisse zeigen darüberhinaus, daß das Ringöffnungsprodukt 17 nicht aus einer Sekundärreaktion von 19 stammen kann, da das Produktverhältnis nicht von der Reaktionsdauer abhängt. Um diese Möglichkeit noch weiter zu überprüfen, wurde reines 19 (Darstellung vgl.u.) mit Kaliumhydroxyd in absol. Methanol 48 Stdn. auf 60° erwärmt. Unter diesen Bedingungen war es stabil und wurde unverändert zurückgewonnen.

Wie stark die Reaktion von den äußeren Bedingungen abhängt, zeigt sich noch an folgendem Versuch. Bei der Behandlung von 3 mit Natriumhydroxyd in 96-proz. Äthanol (48 Stdn. bei 60°) entstand ein Gemisch aus über 99 % 1-Methyl-1-(β-hydroxy)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (17) und Spuren 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-carbonsäureäthylester (12). Hier war wiederum kein Orthoesterderivat mehr nachweisbar.

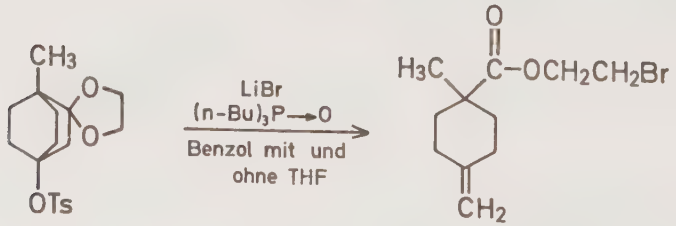
Bei weiterer Erhöhung der Nucleophilie und Abwesenheit von Wasser sollten nach den bisher besprochenen Ergebnissen nur noch Orthoester zu finden sein. In der Tat ergab die Umsetzung des Ketaltosylats 3 mit Natriummethylat und -äthylat in Methanol bzw. Äthanol (48 Stdn. 60°) als einziges Reaktionsprodukt reines 2-Methoxy-2-(1-methyl-4-methylen)-cyclohexyl dioxolan (19) bzw. reines 2-Äthoxy-2-(1-methyl-4-methylen)-cyclohexyl dioxolan (16)[36]:



VII. Umsetzung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal mit Alkali- und Tetra-n-butylammoniumbromid

Im Zusammenhang mit den oben beschriebenen Versuchen wurde geprüft, ob eine Öffnung des Dioxolanrings auch mit anderen Nucleophilen möglich ist. Als Reaktionssystem wurden Lithiumbromid und Tri-n-butylphosphinoxyd in Benzol gewählt[44]. Tri-n-butylphosphinoxyd dient dabei als Lösungsvermittler für das Lithiumbromid im Benzol. Von den Umsetzungen mit diesem Reagens konnte man auch zusätzliche Auskünfte über die Frage erwarten, welche Rolle das Kation bei derAblösung des Tosylatrests spielen könnte. Durch Zugabe von äquimolaren Mengen Tetrahydrofuran zur Lösung des Lithiumbromids in Tri-n-butyl-phosphinoxyd-Benzol wird das Lithium-Kation stark solvatisiert. So hatte B. RICKBORN[44] in Gegenwart von Tetrahydrofuran eine starke Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit bei der Spaltung von Epoxyden mit Lithiumbromid in diesem System beobachtet.

Die Umsetzung von 3 mit Lithiumbromid in Tri-n-butyl-phosphinoxyd/Benzol (1 Woche bei 80°) ergab als einziges Reaktionsprodukt das 1-Methyl-1-(β-brom)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan, dessen Struktur aus den NMR- und IR-Spektren abgeleitet wurde. Die analoge Reaktion unter Zusatz von Tetrahydrofuran führte zum gleichen Endprodukt:



(3)

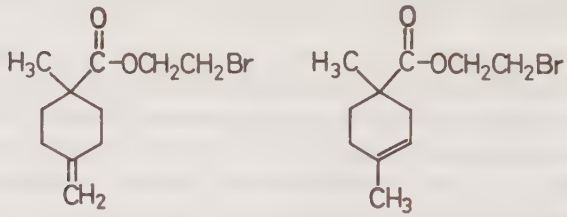
Beide Reaktionen verliefen demnach unter vollständiger Fragmentierung und gleichzeitiger Öffnung des Dioxolanrings. Ein Einfluß der Solvatation des Lithiumbromids ist hier demnach nicht festzustellen.

Es schien deshalb interessant zu sehen, wie die Reaktion durch den Übergang zu einem sehr großen Kation beeinflußt werden würde. Es wurde Tetra-n-butyl-ammoniumbromid[+)] benutzt. Die Verbindung ist in Benzol löslich. Die Behandlung von 3 mit diesem Präparat in siedendem Benzol ergab nach einer Woche noch keinerlei Umsatz. Daraufhin wurde Xylol als Lösungsmittel verwendet. Nach 3 Wochen bei 160° wurde ein Gemisch aus 90 % 1,4-Dimethyl-1-(β-brom)äthoxycarbonyl-cyclohexen-(3) und 10 % 1-Methyl-1-(β-brom)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan erhalten. Es hat auch Fragmentierung stattgefunden, sie wird von Isomerisierung begleitet. Ob die Isomerisierung der exo-cyclischen in die endo-cyclische Doppelbindung im Verlauf der Reaktion oder während der präparativen Gaschromatographie zur Isolierung der Reinsubstanz stattgefunden hat, konnte nicht entschieden werden.

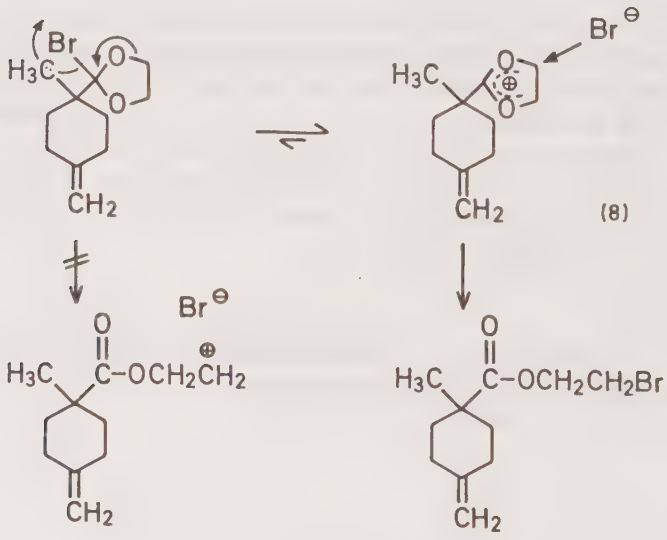
Dieses Ergebnis zeigt, daß zwar wiederum Fragmentierung eintritt, aber sehr viel langsamer als mit Lithiumbromid. Daraus läßt sich schliessen, daß das Lithium-Kation, ob schwach oder stark solvatisiert, eine gewisse Rolle bei der Abspaltung des Tosylrests spielen muß. Der Unterschied zwischen beiden Kationen liegt wohl darin, daß das Tetra-n-butylammoniumion wegen seiner Größe nicht in der Lage ist, sich wie das wesentlich kleinere Lithium-Kation elektrophil an den Tosylat-Sauerstoff zu addieren.

+) Für die Überlassung des Präparats sei Herrn Doz.Dr. M.Schlosser, Org.Chem.Inst.d.Univ. Heidelberg gedankt.

Wie bei den Methanolysen können die Endprodukte:



nur über das Dioxoleniumion 8 entstehen, und zwar nur durch rückwärtigen Angriff des Bromidions an C-3 oder C-4 des Dioxoleniumions. Der Angriff an C-1 mit nachfolgender Ringöffnung würde das intermediäre Auftreten eines primären Carboniumions voraussetzen und ist deshalb sehr unwahrscheinlich[45].



(8)

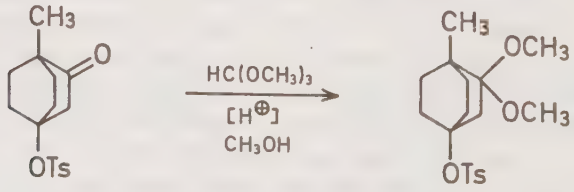
Daß das Lithiumbromid bzw. das Tetra-n-ammoniumbromid und nicht das Tri-n-butyl-phosphinoxyd oder eine thermische Reaktion für die Fragmentierung verantwortlich sind, wurde durch Umsetzung von 3 mit Tri-n-butyl-phosphinoxyd in Benzol (1 Woche bei 80°) ohne Zusatz von Salzen überprüft. Es fand keinerlei Reaktion statt und man gewann das Ketaltosylat 3 unverändert wieder zurück.

VIII. Umsetzungen von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal[46], 1-Methyl-2-methoxy-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan[46] und 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan mit Lithiumaluminiumhydrid und Methanol

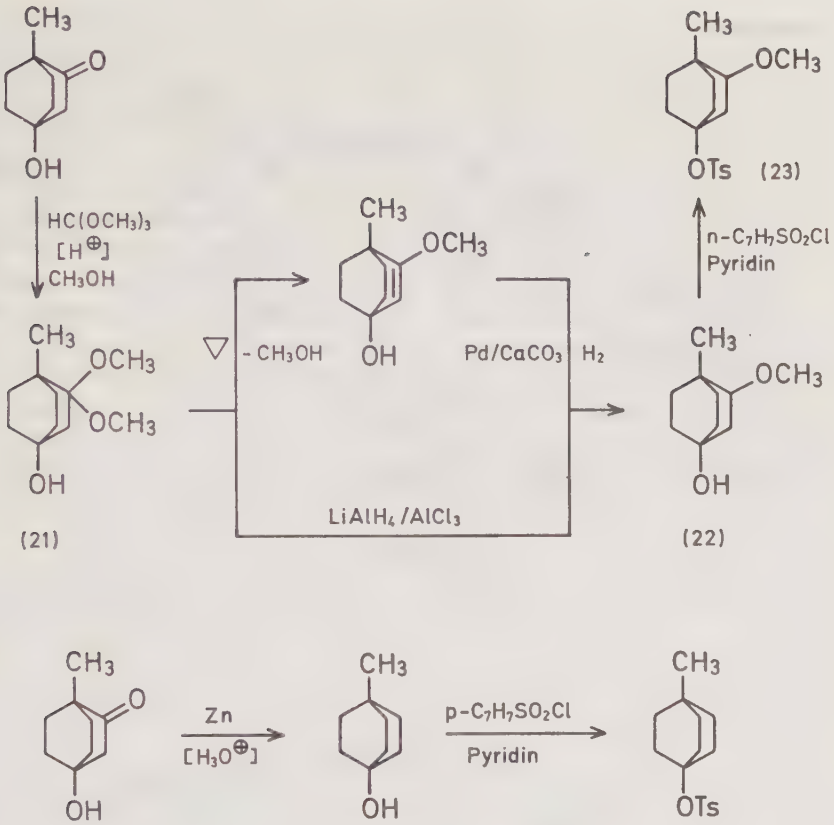
Nachdem das Auftreten des Dioxoleniumions 8 als Zwischenstufe hinreichend bewiesen war, blieb die Frage zu klären, ob der Fragmentierung von 3 zu 8 die Bildung eines Brückenkopf-Kations voraus geht oder nicht. Deshalb wurden Systeme dargestellt, die eine antiperiplanare Anordnung des freien Elektronenpaares am Sauerstoff und der Tosylatbindung bezüglich der C_β-C_γ-Bindung besitzen. Nur wurden sie so ausgewählt, daß die Stabilisierung der positiven Ladung in dem durch Fragmentierung entstehenden Kation nicht so groß wie im Fall des Dioxoleniumions 8 war. 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2) octanon-(2)-dimethylketal (20) und 1-Methyl-2-methoxy-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan (23) sollten wegen der Aufhebung der cyclischen Dioxolanstruktur einerseits, und durch den Übergang von einer Dialkoxy- zu einer Monoalkoxy-Verbindung andererseits diesen Erwartungen entsprechen. Als Modellsubstanz hat 20 einen weiteren Vorteil. Tritt während der Reaktionen ein Dialkoxoniumion auf, so ist keine Ringöffnungsreaktion möglich, was die Ergebnisse übersichtlicher werden läßt. Geht man zum 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2) octan über, so sollte wegen der Abwesenheit jeglicher, eine Fragmentierung unterstützende Gruppe, diese Reaktion nicht mehr stattfinden können. Waren die Vorstellungen über den Mechanismus der Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylketal (3) richtig, so sollten diese neuen Systeme demnach leichter Abfangreaktionen am Brückenkopf eingehen.

1. Darstellung der Ausgangsstoffe:

Die Behandlung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) (1) mit Orthoameisensäuretrimethylester in absol. Methanol unter Säurekatalyse[47] ergab 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal (20). Zur Darstellung von 1-Methyl-2-methoxy-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan (23) wurde 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo (2.2.2)octanon-(2) mit Orthoameisensäuretrimethylester[47] in das Dimethylketal 21 übergeführt. Beim Erhitzen von 21 auf 200° bildete sich unter Abspaltung von Methanol das 1-Methyl-2-methoxy-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octan-(2). Die ausgeprägte Tendenz des Dimethylketals 21 zur Eliminierung dürfte auf die starke sterische Wechselwirkungen der beiden Methoxygruppen untereinander und mit dem Rest des Molekülsk zurückzuführen sein, die am Modell ersichtlich sind. Durch Hydrierung über Palladium-Calciumcarbonat erhielt man ein Gemisch aus wenig 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) und 1-Methyl-2-methoxy-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octan (22). Die beiden Komponenten wurden mittels Säulenchromatographie an Al_2O_3 voneinander getrennt. 22 wurde zusätzlich durch Reduktion von 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo (2.2.2)octanon-(2)-dimethyl-ketal (21) mit $LiAlH_4/AlCl_3$[34] erhalten. Mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin wurde das entsprechende Tosylat 23 dargestellt. 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) wurde durch Clemmensen-Reduktion in 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octan übergeführt und dieses anschließend mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin[17] zum 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan umgesetzt.



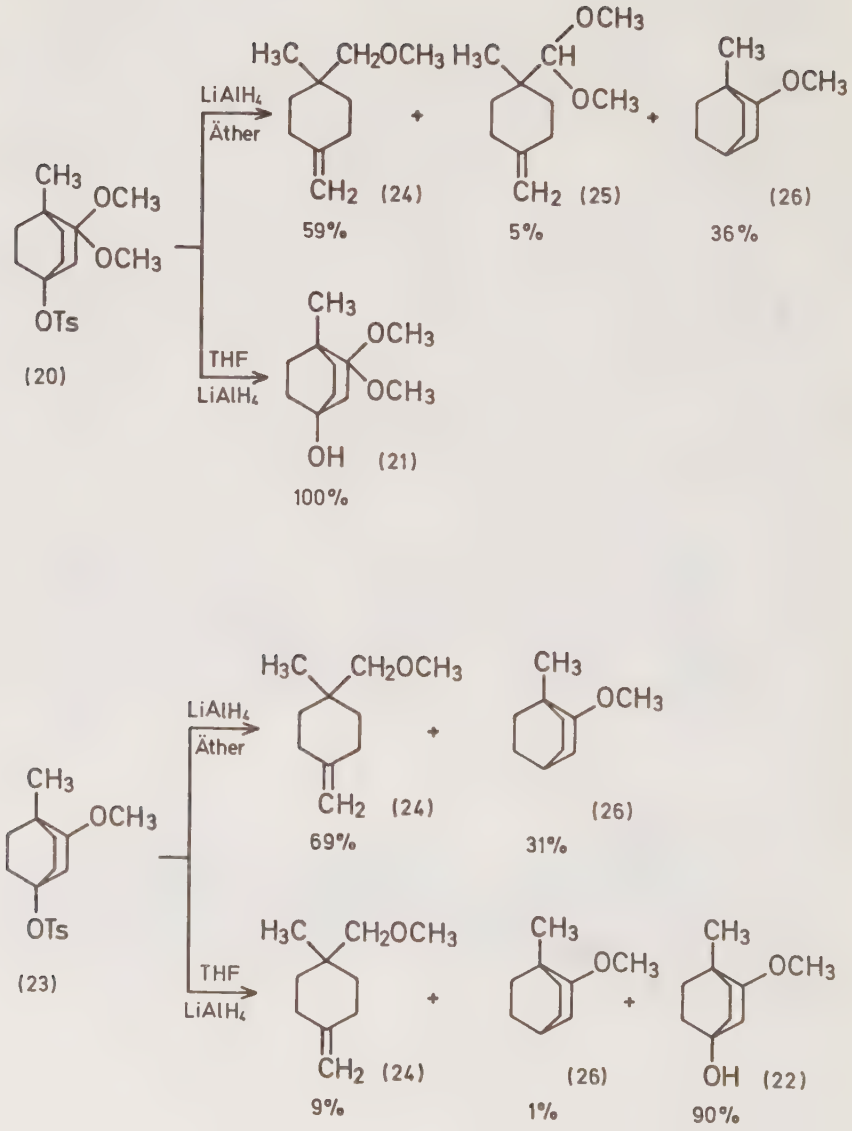
(1) (20)



2. Reduktionen:

Die Reduktionen von 20 und 23 wurden mit $LiAlH_4$ in siedendem Äther und in siedendem Tetrahydrofuran durchgeführt. Die Reaktionsdauer betrug jeweils 24 Stdn. Die Ergebnisse sind im Schema 3 zusammengefaßt:

Schema 3 :


LiAlH4
Äther
THF
LiAlH4
(20)
(24)
(25)
(26)
(21)
(22)
(23)
59%
5%
36%
100%
69%
31%
9%
1%
90%

Die Behandlung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal (20) mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Äther ergab ein Gemisch, das aus 59 % 1-Methyl-1-methoxymethyl-4-methylencyclohexan (24), 5 % 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-aldehyd-dimethylacetal (25) und 36 % 1-Methyl-2-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (26) bestand. Die Reduktion von 20 mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Tetrahydrofuran führte unter O-S-Spaltung zum Ausgangsalkohol 21 zurück. Die Reduktion von 1-Methyl-2-methoxy-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan (23) lieferte mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Äther 69 % 24 und 31 % 26 und mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Tetrahydrofuran 90 % 22 (durch O-S-Spaltung), 9 % 24 und 1 % 26. Die Reaktionsprodukte wurden mittels präparativer Gaschromatographie isoliert und auf spektroskopischem Wege identifiziert. Dazu wurden 24 und 26 durch Verätherung der entsprechenden Alkohole mit Diazomethan unter Bortrifluoridkatalyse[48] und 25 durch Acetalisierung des Aldehyds 6 mit Orthoameisensäuretrimethylester[47] in reiner Form dargestellt. Einwöchige Behandlung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan in Äther unter Rückfluß ergab erwartungsgemäß nur 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octan. Diese Verbindung wurde außerdem durch Hydrierung von 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octen-(2)[23,54] erhalten.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die Tosylate 20 und 23 nur zum Teil fragmentieren: 64 % Fragmentierungsprodukte (24 und 25) im Fall von 20, 69 % fragmentiertes Produkt 24, ausgehend von 23. Daneben findet in erheblichem Umfang (36% bzw. 31 %) Substitution am Brückenkopf statt. Unter den gleichen Bedingungen fragmentierte das 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (3) in Äther zu 100 % und in THF zu über 99 %. Schließlich erfolgt beim 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan nur noch Brückenkopfsubstitution.

Ob der bei der Reduktion von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal (20) gefundene Monomethyläther 24 durch eine Ätherspaltung vor oder nach der Fragmentierung entsteht, d.h. aus 20 bzw. 25 oder ob beide Vorgänge nebeneinander ablaufen, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Ein Teil der Ätherspaltung muß jedenfalls vor der Fragmentierung stattfinden. Behandelt man nämlich

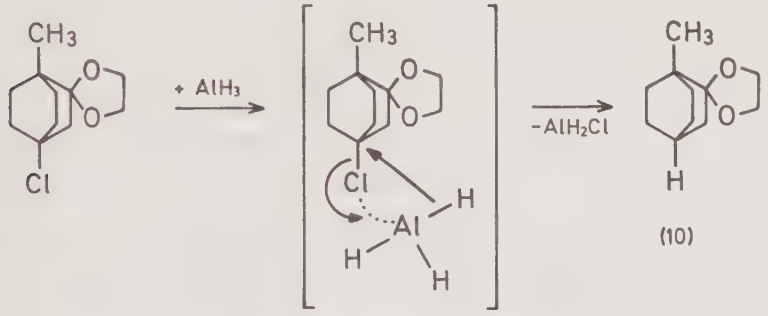
1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)-octanon-(2)-dimethylketal (21) mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Äther unter den obigen Bedingungen, so erhält man ein Gemisch aus 70 % Monomethyläther 22 und 30 % intaktes Dimethylketal 21[49]. Andererseits weiß man aus der Literatur[50], daß Aldehyd-Acetale von $LiAlH_4$ allein nicht reduktiv gespalten werden. Zieht man auch noch die Ähnlichkeit der mit 20 und 23 erreichten Ergebnisse in Äther (64 % Fragmentierung ausgehend von 20 bzw. 69 % aus 23; 36 % bzw. 31 % bicyclische Äther aus 20 bzw. 23) in Betracht, so kann man annehmen, daß 20 zum Teil schon vor der Fragmentierung in 23 übergeführt wird. Diese Nebenreaktion kann durch Verunreinigungen im $LiAlH_4$ wie Aluminiumtrichlorid oder Aluminiumhydrid oder durch die oben erwähnte sterische Wechselwirkung verursacht werden, die durch die Abspaltung einer Methoxygruppe stark abnimmt.

Wie bei der Reduktion von 3 macht sich auch bei der Reduktion von 20 und 23 ein starker Lösungsmitteleinfluß bemerkbar. Auch hier überwiegt in Tetrahydrofuran die O-S-Spaltung bei weitem.

Wahrscheinlich ist das gebildete 1-Methyl-2-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (26) das Produkt einer Abfangreaktion eines intermediär auftretenden Brückenkopfkations (d.h. ein S_N1-Substitutionsprodukt) und nicht das einer S_Ni-Reaktion. Eine S_Ni-Reaktion scheint deshalb wenig wahrscheinlich, da sie im vergleichbaren Ausmaß auch beim Ketaltosylat 3 hätte beobachtet werden müssen. Dort wurden jedoch im günstigsten Fall nur 6 % 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (10) gefunden (vgl. S.22), während aus 20 und 23 36 % bzw. 31 % 1-Methyl-2-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (26) gebildet werden.

Einen weiteren Hinweis darauf, daß die brückenkopfsubstituierten Produkte über einen ionischen Mechanismus gebildet werden, kann man aus den Ergebnissen der Reduktion von 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal entnehmen, dessen Behandlung mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Äther nach einer Woche unter Rückfluß keinerlei Umsatz zeitigte. Erst die Reduktion mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Tetrahydrofuran (3 Wochen unter Rückfluß) lieferte 35 % 1-Methyl-

bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (10) neben 65 % unumgesetztem 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal[51]. Dagegen entstanden nur gaschromatographisch nachweisbare Spuren des normalen Fragmentierungsprodukt 4. Die Reaktion verläuft demnach im Gegensatz zur Reduktion von 3 sicherlich nach einem S_Ni-Mechanismus, da man nur Spuren von 4 findet. Wären nämlich Carboniumionen beteiligt, so sollte man wesentlich mehr Fragmentierung zu 4 erwarten (vgl. Solvolyseergebnisse). Der S_Ni-Prozeß wird vermutlich durch anwesendes oder unter den Reaktionsbedingungen gebildetes AlH_3 (vgl. S.25) induziert:

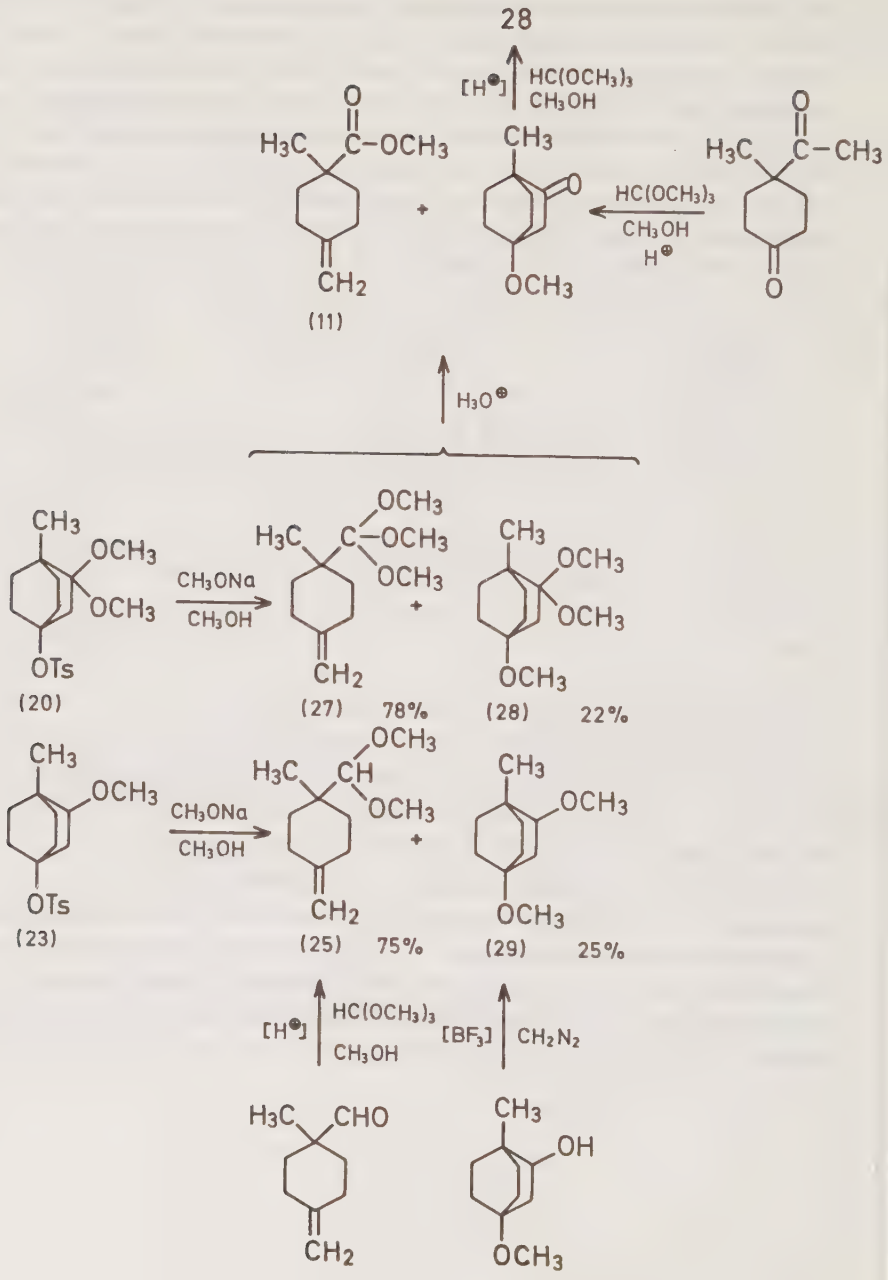


3. Methanolysen in Gegenwart von Natriummethylat:

Um die oben erwähnte reduktive Ätherspaltung zu vermeiden und um das Verhalten von 20 und 23 unter solvolytischen Bedingungen zu untersuchen, wurden die beiden Tosylate mit Natriummethylat in absol. Methanol umgesetzt. Die Ergebnisse sind, zusammen mit der Identifizierung der Produkte in Schema 4 zusammengefaßt.

Aus 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal (20) entstanden 78 % 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-orthocarbonsäuretrimethylester (27) und 22 % 1-Methyl-2,2,4-trimethoxy-bicyclo(2.2.2)octan (28). 1-Methyl-2-methoxy-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan (23) lieferte ein Gemisch aus 75 % 1-Methyl-4-methylen-cyclo=

Schema 4 :


28
[H⊕] HC(OCH3)3 CH3OH
H3C C-OCH3
O
CH2
(11)
CH3
OCH3
HC(OCH3)3 CH3OH H⊕
H3C C-CH3
O
O
H3O⊕
CH3
OCH3
OCH3
OTs
(20)
CH3ONa CH3OH
H3C C-OCH3
OCH3
CH2
(27) 78%
CH3
OCH3
OCH3
(28) 22%
CH3
OCH3
OTs
(23)
CH3ONa CH3OH
H3C CH
OCH3
CH2
(25) 75%
CH3
OCH3
OCH3
(29) 25%
[H⊕] HC(OCH3)3 CH3OH
[BF3] CH2N2
H3C CHO
CH2
(6)
CH3
OH
OCH3

hexyl-(1)-aldehyd-dimethylacetal (25) und 25 % 1-Methyl-2,4-dimeth=oxy-bicyclo(2.2.2)octan (29). Die auf Grund spektroskopischer Daten vorgenommene Strukturordnung wurde durch Vergleichssynthesen und Ab=baureaktionen bestätigt. Das aus 20 erhaltene Reaktionsprodukt wurde einerseits pyrolysiert[52], wobei man 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-carbonsäuremethylester (11), der weiter oben be=schrieben ist, und unverändertes 28 erhielt. Auf der anderen Seite wurde eine saure Hydrolyse des Reaktionsprodukts vorgenommen. Sie ergab ein Gemisch aus 78 % 11 und 22 % 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo (2.2.2)octanon-(2), welches durch präparative Gaschromatographie getrennt wurde. Letztere Verbindung war schon von Morita beschrie=ben worden[47,53]. Man erhält sie aus 4-Methyl-4-acetyl-cyclohexanon durch Umsetzung mit Orthoameisensäuretrimethylester und Chlorwasser=stoff in Methanol[53]. 28 wurde zusätzlich durch Ketalisierung von 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) mit Orthoameisensäure=trimethylester[47] gewonnen (s. Schema 4). 29 erhielt man durch Ver=ätherung von 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2), das aus dem Keton durch $LiAlH_4$-Reduktion zugänglich ist[47b,53], mit Diazo=methan und Bortrifluorid[48]. Die Umsetzung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan mit Natriummethylat in Methanol (1 Woche bei 60°) lieferte 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan als einziges Reaktionsprodukt, das anhand seiner spektroskopischen Daten identi=fiziert wurde.

In den zwei zuerst untersuchten Fällen ist das Verhältnis Fragmen=tierung (27 und 25) zu Substitution am Brückenkopf (28 und 29) unge=fähr 3:1. Im Gegensatz zum Ketaltosylat 3 und mit den Erwartungen übereinstimmend findet also bei 20 und 23 keine quantitative Frag=mentierung statt. Die unter diesen Bedingungen gefundenen Brücken=kopfsubstitutionsprodukte können nur über ein intermediär auftre=tendes Brückenkopfcarboniumion entstanden sein.

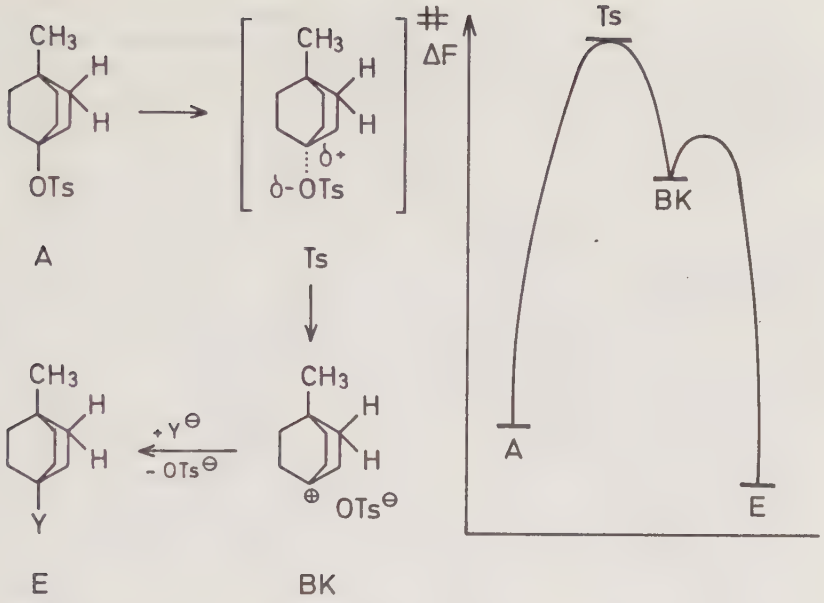
Das Verhältnis von Fragmentierung und Brückenkopfsubstitution bei Reduktion mit $LiAlH_4$ und Methanolyse in Gegenwart von Natrium=methylat stimmen sehr gut überein. Der etwas größere Anteil an Fragmentierungsprodukten bei der Methanolyse kann durch die unter=schiedliche Nucleophilie der Reaktionspartner erklärt werden. Aus

der Übereinstimmung der Ergebnisse läßt sich schließen, daß $LiAlH_4$-Reduktion und Methanolyse der Mono- und Dialkoxytosylate 23 und 20 gleichermaßen nach einem Mechanismus ablaufen, an dem Brückenkopfkationen beteiligt sind. Sowohl Reduktion als auch Methanolyse von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan rufen keinerlei Fragmentierung hervor. Die im Verlauf dieser Umsetzungen gebildeten Produkte können nur über einen S_N1-Mechanismus, d.h. über ein Brückenkopfcarboniumion[13] entstanden sein, welches in diesem Falle keine Fragmentierung eingehen kann.

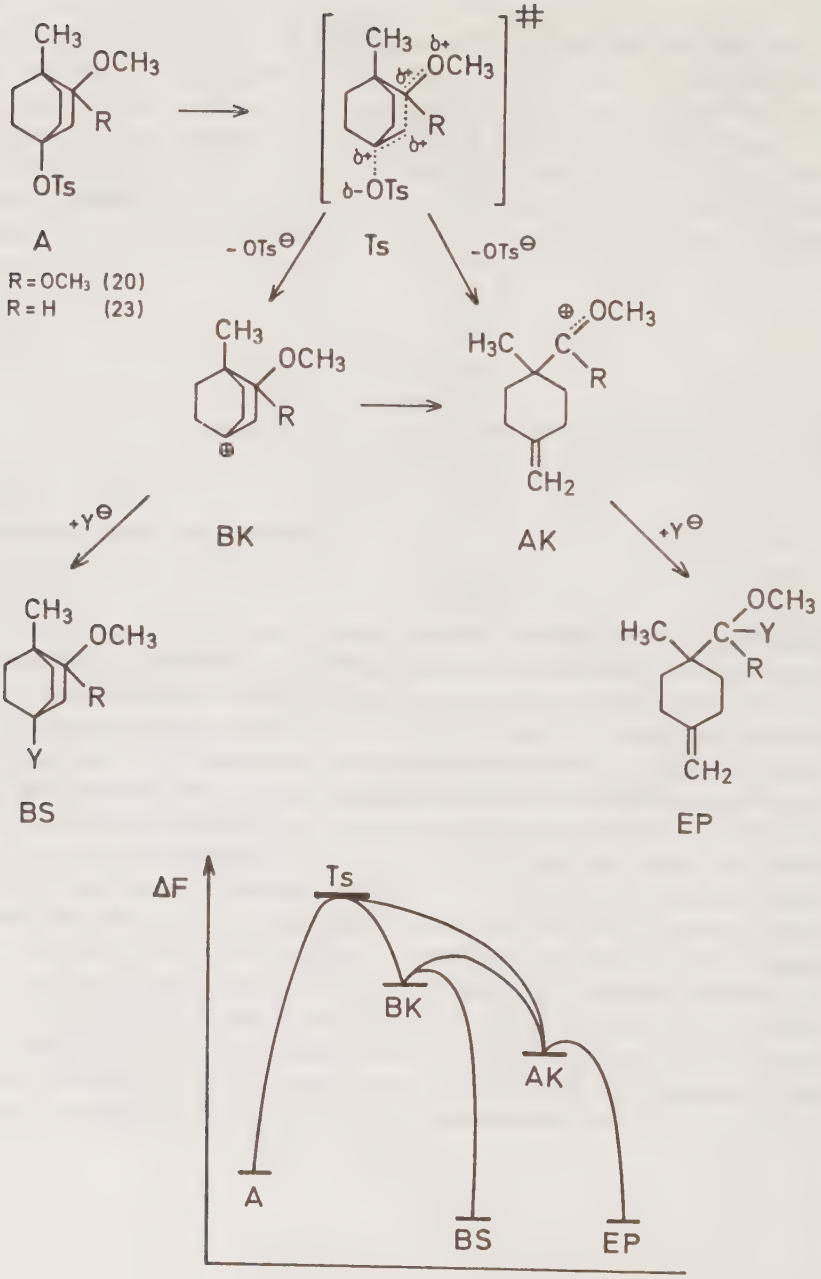
IX. Zum Mechanismus der Fragmentierungen

Die bislang erläuterten Ergebnisse erlauben folgende Aussagen über den Mechanismus der Fragmentierungen:

Eine Fragmentierung des Systems kann offensichtlich nur dann eintreten, wenn an C-2 ein Substituent mit Elektronendonatoreneigenschaften vorhanden ist. Fehlt eine solche Gruppe, so erfolgt nur Substitution am Brückenkopf. Ausgehend von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan (A = Ausgangsprodukt) erhält man nur 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octan bzw. 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (E = Endprodukt). Die Brückenkopfsubstitution erfolgt über eine solvolytische S_N1-Reaktion[13], durch Abfangen des über den Übergangszustand (TS) gebildeten Brückenkopf-Kation (BK) mit dem Nucleophil. Schematische Darstellung des Reaktionsverlaufs und des entsprechenden Energiediagramms sind anschließend abgebildet:

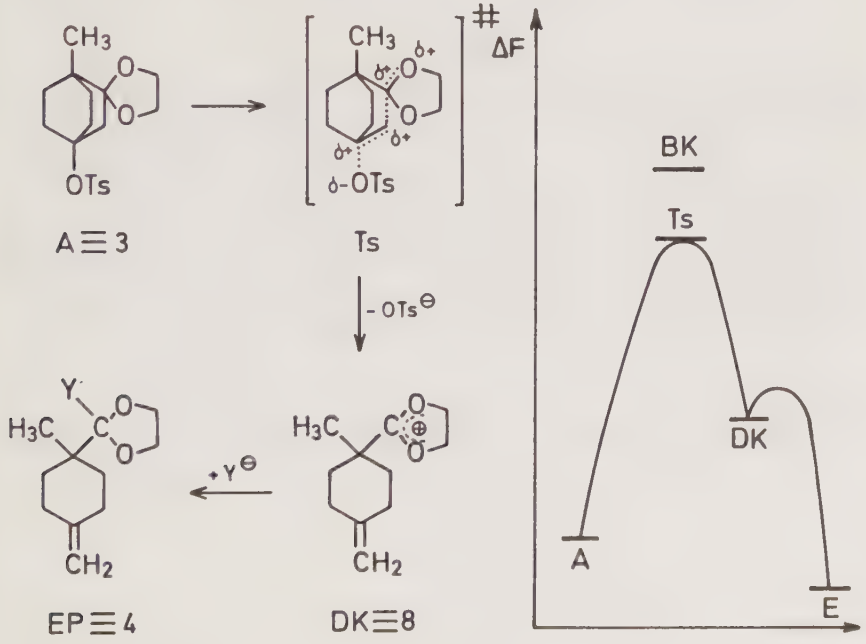


Führt man nun an C-2 des Systems einen (oder zwei) Substituenten mit einsamen Elektronenpaaren ein, die sich antiperiplanar zur C_2-C_3-Bindung einstellen können, so wird die Fragmentierung unterstützt, was sich darüber hinaus in einer Reaktionsbeschleunigung bemerkbar macht. Dies ist zum Beispiel bei 1-Methyl-2-methoxy-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan (23) und bei 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal (20) der Fall. Hier ist neben der Substitution am Brückenkopf die Fragmentierung bereits möglich. Den Reaktionsverlauf kann man folgendermaßen beschreiben (vgl. Schema): Die Ablösung des Tosylatrests wird durch die einsamen Elektronenpaare einer Methoxygruppe insofern unterstützt, als im Übergangszustand (TS) bereits eine Ladungsdelokalisierung, über die C-Atome 2,3 und 4 bis zu einem Sauerstoffatom der Methoxygruppen hin, möglich ist. Von da aus kann sowohl Fragmentierung zum Alkoxoniumion (AK) stattfinden, als auch das Brückenkopf-Kation (BK)entstehen. Das Brückenkopf-Kation (BK) kann allerdings seiner=


CH3
OCH3
R
OTs
A
R = OCH3 (20)
R = H (23)
δ+
δ-OTs
#
Ts
- OTs⊖
-OTs⊖
BK
AK
+Y⊖
BS
EP
H3C
CH2
Y
ΔF
Ts
BK
AK
A
BS
EP

seits teilweise zum Alkoxoniumion (AK) fragmentieren, da dieses sicherlich energetisch tiefer liegt. Von BK aus kann demnach entweder Brückenkopfsubstitution zu BS oder Fragmentierung zu AK stattfinden. AK reagiert anschließend mit dem Nucleophil zum Endprodukt EP. Dabei hängt das Verhältnis der Endprodukte von der Bildungstendenz des Alkoxoniumions ab.

Geht man von den Alkoxytosylaten 20 und 23 zum 1-Methyl-4-tosyloxybicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (3) über, so nehmen Fragmentierungstendenz und Reaktionsgeschwindigkeit noch weiter zu. Die Reaktionen von 3 scheinen jedoch nicht über das Brückenkopf-Kation 9 (BK) zu verlaufen, da dessen Folgeprodukte nicht gefunden werden. Dagegen tritt das Dioxoleniumion 8 (DK) sicher als Zwischenstufe auf. Man darf deshalb annehmen, daß im Fall von 3 die Energie des Übergangszustands (TS) infolge der stärkeren Beteiligung der Dioxolan-Sauerstoffatome an der Ladungsdelokalisierung so stark gesenkt wird, daß er energetisch tiefer liegt als das Brückenkopf-Kation (BK), sodaß die Reaktion in einem Synchronprozeß unmittelbar zum Dioxoleniumion 8 (DK) führt:



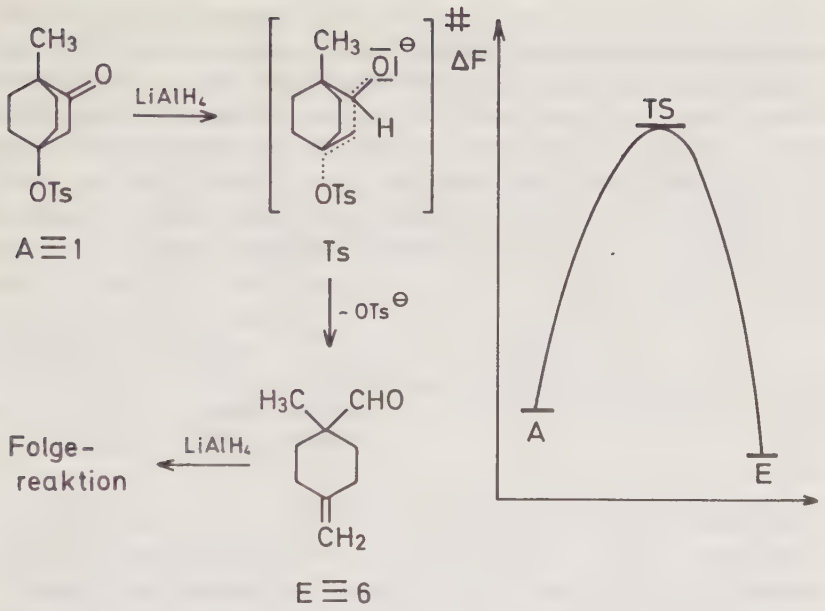
Das Ketaltosylat 3 und die Alkoxytosylate 20 und 23 unterscheiden sich also hinsichtlich ihrer Reaktionsweise insofern, als bei 20 und 23 das Brückenkopf-Kation (BK) energetisch tiefer liegt als der Übergangszustand (TS) und deshalb an der Reaktionsfolge beteiligt ist.

Ein analoger Übergangszustand für die Fragmentierungsreaktion ist, kürzlich auch von C.A. GROB bei der Solvolyse von 4-Bromchinuclidin formuliert worden+).

Ein Vergleich der bei den Solvolysen der Alkoxytosylate 3, 20 und 23 erhaltenen Ergebnisse mit den Ergebnissen der Reduktionen zeigt, daß die oben angestellten Überlegungen über den Mechanismus der Fragmentierung für die Reduktion mit $LiAlH_4$ ebenso gelten müssen wie für die Solvolysen. Dies bedeutet, daß auch der sogenannten reduktiven Fragmentierung dieser Verbindungen mit $LiAlH_4$ in Äther ein solvolytischer Prozeß[55] zugrundeliegt in dessen Verlauf Carboniumionen gebildet und anschließend reduziert werden.

Bildet sich bei der Reaktion ein Alkoholation an C-2, wie es z.B. bei der Red. von 1 mit $LiAlH_4$ oder der Umsetzung des Diolmonotosylats (7) mit Kalium-tert.-butylat der Fall ist, so tritt, unabhängig von Reaktionsbedingungen und Lösungsmitteln, Fragmentierung ein. Diese Fragmentierung verläuft mit Sicherheit nach einem Synchronmechanismus. Der induktive Effekt des Alkoholat-Ions und die streng antiperiplanare Anordnung der beteiligten Bindungen und Elektronenpaare erhöhen die Ablösungsgeschwindigkeit des Tosylatrests und damit die Fragmentierungstendenz in einem solchen Maße, daß Konkurrenzreaktionen wie z.B. die nucleophile Substitution am Schwefel (vgl. S. 25) oder die solvolytische Bildung eines Brückenkopf-Kations nicht mehr ins Gewicht fallen können:

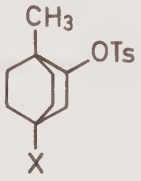
+) C.A. Grob, K. Kostka und F. Kuhnen, Helv.Chim.Acta 53, 608(1970)



X. Reduktion und Solvolyse 4-substituierter 1-Methyl-bicyclo(2.2.2) octyl-(2)tosylate

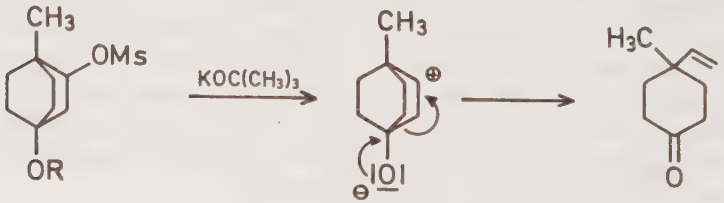
Die Reduktionen von Alkyltosylaten[30a,56] mit $LiAlH_4$ verlaufen normalerweise nach einem S_N2-Mechanismus[56]. Gelegentlich beobachtet man Umlagerungen[30a,56,57,58] und Eliminierungen[56,57a], die aber als bimolekulare Reaktionen formuliert werden. So entstehen nach D.J. CRAM[57a] die bei der Reduktion der optisch aktiven Phenylbutyl- und Phenylpentyltosylate unter partieller Racemisierung gebildeten Kohlenwasserstoffe in einer S_N2-Reaktion nach vorhergehender Isomerisierung der Tosylate. Die Olefinbildung wird entsprechend als bimolekulare trans-Eliminierung formuliert.

Die im ersten Teil der vorliegenden Arbeit behandelten Ergebnisse zeigen jedoch, daß unter bestimmten Bedingungen die Reduktionen von Tosylaten mit $LiAlH_4$ nach einem ionischen Mechanismus verlaufen können. Diese Ergebnisse sollten nun durch Untersuchung der Reduktionen von Systemen überprüft werden, die bei ionischen Reaktionen leicht Gerüstumlagerungen eingehen. Hierfür boten sich die relativ leicht zugänglichen 4-substituierten 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate der folgenden allgemeinen Struktur an:



X = H (30a)
X = OH (30b)
X = OAc (30c)
X = OCH_3 (30d)
X = Cl (30e)

Darüberhinaus hat S. JULIA[3d)] eine Reaktion beschrieben, in der 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-mesylat und 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-mesylat mit Kalium-tert.-butylat in 4-Methyl-4-vinyl-cyclohexanon (38) übergeführt wurde. In beiden Fällen hat also Fragmentierung stattgefunden. Im Gegensatz zu den bisher untersuchten Fragmentierungen verläuft die Reaktion nun in die umgekehrte Richtung. Sie kann nicht synchron abgelaufen sein, da eine antiperiplanare Einstellung der beteiligten Bindungen nicht möglich ist. Somit muß die Reaktion über einen zweistufigen ionischen Prozeß verlaufen, der folgendermaßen beschrieben wird[3d)]:



R = H
R = OAc

(38)

Es sollte nun untersucht werden, ob 30b (x=OH) und 30c (x=OAc) auch bei der Reduktion mit $LiAlH_4$ diese Fragmentierung eingehen können und ob bei der Reduktion von 30a-e Umlagerungsprodukte gefaßt werden können, deren Auftreten auf einen Carboniumionen=mechanismus hinweisen.

In allen Fällen wurden die Solvolysen (Hydrolysen und Acetolysen) durchgeführt und deren Ergebnisse mit denen der Reduktionen ver=glichen. 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30a, x=H) sowie dessen Solvolysen, die unter quantitativer Umlagerung zum Bicyclo(3.2.1)octan-System verlaufen, sind schon von W. KRAUS[11a,23] beschrieben worden.
Darüberhinaus schien es von Interesse, den Einfluß der Substituenten an C-4 auf das reaktive Verhalten der Tosylate 30a-e (x= H, OH, OAc, OCH_3, Cl) zu untersuchen.

1. Darstellung der 4-substituierten 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate:

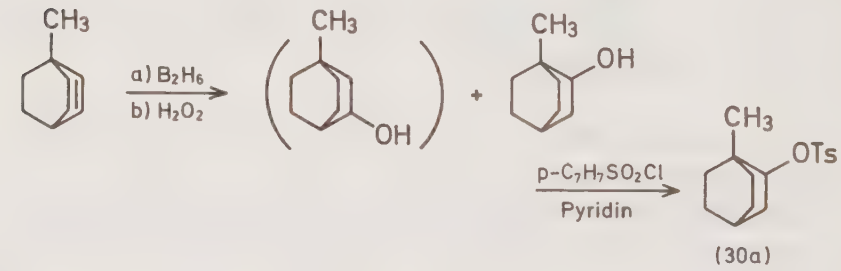
Die Synthese von 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) und 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30a) ist bereits beschrie=ben worden[11a,23].

Die Reduktion von 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)[15,17] mit $LiAlH_4$ ergab das 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octan-diol-(2,4)[3d]. Dessen Umsetzung mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin führte zum 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30b).

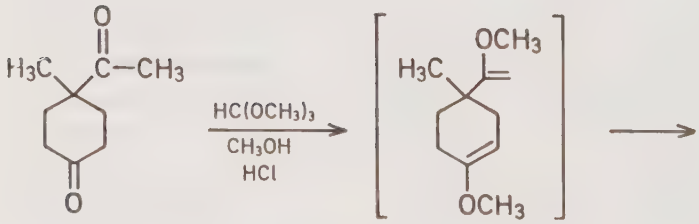
Die Behandlung von 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) mit Essigsäureanhydrid unter Bortrifluoridkatalyse lieferte 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)[3d], das mit $NaBH_4$ in 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) übergeführt wurde[3d]. Dessen Tosylierung lieferte 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30c).

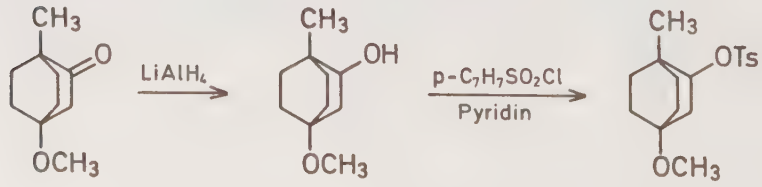
Die Behandlung von 4-Methyl-4-acetyl-cyclohexanon[15,16,17] mit Orthoameisensäuretrimethylester, absol. Methanol und Chlorwasserstoff[53] ergab 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)[47], das mit $LiAlH_4$ reduziert wurde[47b]. Anschließende Tosylierung mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin führte zum 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30d).

Umsetzung von 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) mit Thionylchlorid lieferte 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)[59], aus dem man nach Reduktion und Tosylierung 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30e) erhielt.

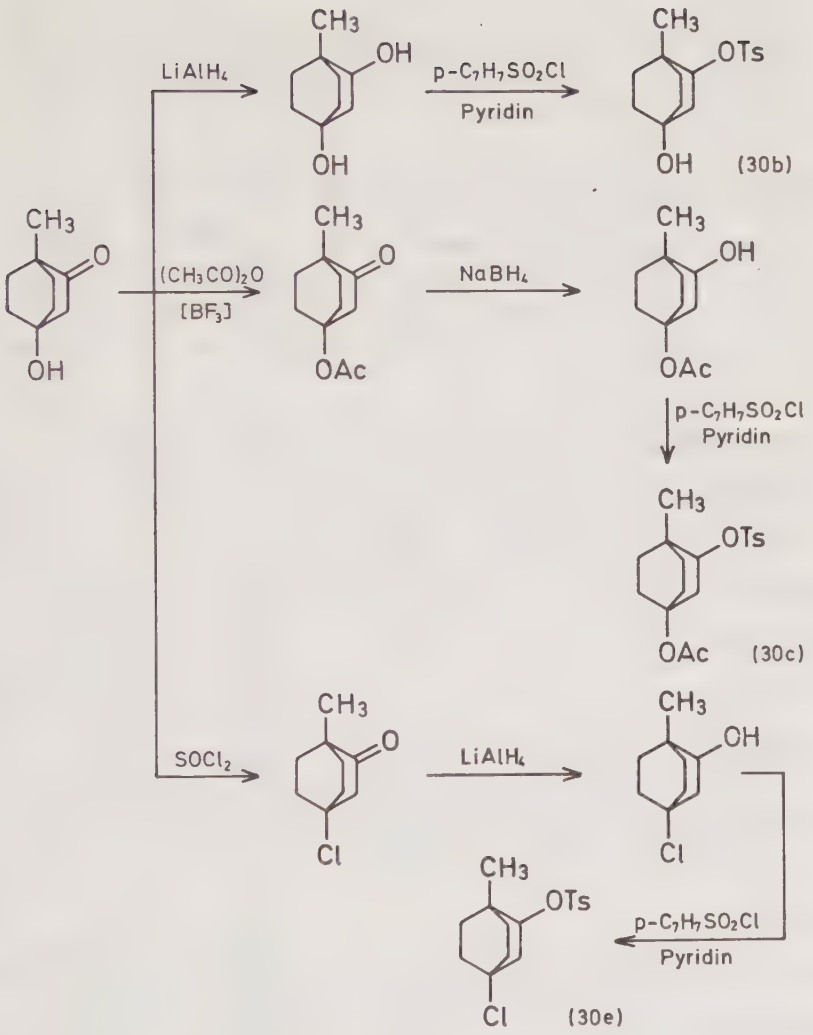


(30a)





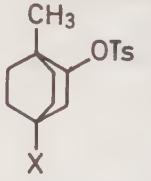
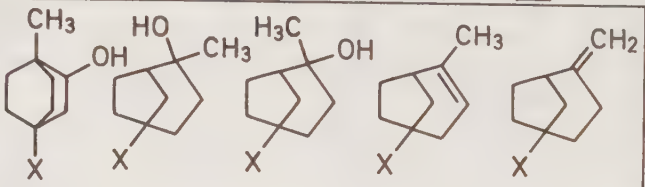
(30d)


CH3
OH
O
LiAlH4
p-C7H7SO2Cl
Pyridin
OTs
(30b)
(CH3CO)2O
[BF3]
OAc
NaBH4
p-C7H7SO2Cl
Pyridin
(30c)
SOCl2
Cl
LiAlH4
(30e)

2. Solvolysen der 4-substituierten 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate:

Die Tosylate 30b, 30c, 30d und 30e wurden in Aceton-Wasser (1:4) in Gegenwart von Calciumcarbonat sowie in Eisessig unter Zusatz von Natriumacetat solvolysiert. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 5 zusammengestellt:

Tabelle 5 : Solvolysen von 30a, 30b, 30c, 30d und 30e

						% Umla= gerung	% Ole= fine
	(33)	(31)	(32)	(34)	(35)		
Hydrolysen							
(x=H) 30a[a]	-	(31a) 55%	(32a) 45%	-	-	100	0
(x=OH)30b	-	-	-	(34b) 93%	(35b) 7%	100	100
(x=OAc)30c	-	-	-	(34c) 91%	(35c) 9%	100	100
(x=OCH_3)30d	-	-	-	(34d) 95%	(35d) 5%	100	100
(x=Cl)30e[c]	(33e) 2%	(31e) 42%	(32e) 6%	(34e) 39%	(35e) 11%	98	50
Acetolysen							
(x=H) 30a[a,b]	-	(31a) 55%	(32a) 45%	-	-	100	0
(x=OH)30b	-	-	-	(34b) 92%	(35b) 8%	100	100
(x=OAc)30c	-	-	-	(34c) 91%	(35c) 9%	100	100
(x=OCH_3)30d	-	-	-	(34d) 92%	(35d) 8%	100	100
(x=Cl)30e[b,c]	(33e) 1%	(31e) 43%	(32e) 6%	(34e) 44%	(35e) 6%	99	50

a) vgl.Lit.[23]; b) nach Reduktion der Solvolyseprodukte mit $LiAlH_4$;
c) Verhältniszahlen nach Reduktion der Solvolyseprodukte mit Natrium in flüssigem Ammoniak.

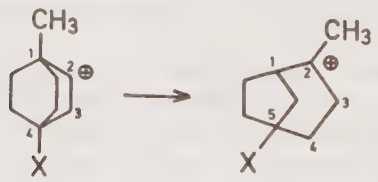
Die Identifizierung der Solvolyseprodukte erfolgte auf gaschromatographischem Wege mit Hilfe bekannter Vergleichspräparate sowie aufgrund der IR- und NMR-Spektren: Die tertiären Alkohole 31a, 32a (x = H) waren schon bekannt[60], die olefinischen Umlagerungsprodukte 34b-d (x = OH, OAc, OCH_3) erhielt man nach J. COLONGE[61] aus 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octandiol-(2,4) durch Dehydratisierung mit Phosphorsäure und nachfolgende Acetylierung bzw. Verätherung des dabei gebildeten Hydroxyolefins 34b. Die Hydrierung der durch Solvolyse erhaltenen Bicyclo(3.2.1)octen-Derivate 34b-d und 35b-d über Palladium-Calciumcarbonat lieferte, ebenso wie die Hydrierung der Vergleichspräparate, Gemische der exo-endo-isomeren 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octan-Derivate 37b-d (vgl. Tabelle 6, S. 64), deren Konfiguration nicht bestimmt wurde. Die Strukturen der Methylenverbindungen 35b-d wurden nicht unmittelbar zugeordnet, sondern aus der Beobachtung abgeleitet, daß bei der Hydrierung der Gemische nur 37b-d, aber keines der Derivate 36b-d (vgl. Tabelle 6, S. 64) gebildet wird, und daß diese Verbindungen wie das 2-Methylen-bicyclo(3.2.1)octan (35a, x=H) selbst, bei der Gaschromatographie an polaren Säulen die längste Retentionszeit aufweisen[54]. Die durch Solvolyse von 30e (x=Cl) erhaltenen Gemische konnten nicht unmittelbar analysiert werden, da sich die Chlorverbindungen unter den Bedingungen der Gaschromatographie teilweise zersetzen. Sie wurden daher erst mit Natrium in flüssigem Ammoniak enthalogeniert. Die Acetolyseprodukte von 30e (x=Cl) wurden zunächst mit $LiAlH_4$ in die Chloralkohole überführt und diese anschließend mit Natrium in flüssigem Ammoniak reduziert. Dabei entstanden Gemische der bekannten Methylbicyclooctanole 31a, 32a und 33a[60] sowie der ebenfalls bekannten Kohlenwasserstoffe 34a und 35a[54]; die gaschromatographisch analysiert werden konnten. Die in der Tabelle 5 für die Solvolysen von 30e (x=Cl) angegebene Produktzusammensetzung basiert auf der Analyse der chlorfreien Verbindungen.

Die IR-Spektren der ungesättigten Umlagerungsprodukte 34b (x=OH), 34c (x=OAc) und 34d ($x=OCH_3$) zeigen, ähnlich wie das Spektrum des zugrundeliegenden Kohlenwasserstoffs 34a (x=H)[54] die für trisubstituierte cis-Doppelbindungen charakteristische Wagging-Schwingung

bei 800 cm^{-1}. Dagegen fehlt in diesen Spektren die Bande bei 690 cm^{-1}, die einem Bicyclo(2.2.2)octen-(2)-Derivat zukommen würde (vgl. Tabelle 19, S. 143). Auch die NMR-Spektren der umgelagerten Verbindungen weisen im Vergleich zum 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octen-(2) charakteristische Unterschiede auf. Während hier die Methylgruppe am Brückenkopf als Singulett im Spektrum erscheint, bilden bei 34b (x=OH), 34c (x=OAc) und 34d (x=OCH_3) die Methylgruppen, ebenso wie bei 34a (x=H), einen Teil des unstrukturierten Multipletts der Protonen an C-6, C-7 und C-8 bei niedrigerem Feld. Weiterhin bilden die Olefinprotonen an C-2 und C-3 vom 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octen-(2) ein linienreiches scharf strukturiertes Multiplett, das bei tieferem Feld liegt als das unstrukturierte breite Signal des Protons an C-3 der umgelagerten Olefine 34b-d. Das NMR-Spektrum von 34d ist mit dem Spektrum des von K.I. MORITA[47b] auf anderem Wege erhaltenen Methoxyolefins identisch.

Die in der Tabelle 5 aufgeführten Ergebnisse zeigen, daß die Solvolysen von 30a-d ausschließlich und die Solvolysen von 30e (x=Cl) fast vollständig unter Umlagerung in das Bicyclo(3.2.1)system verlaufen. Weiterhin werden in den meisten Fällen überwiegend ungesättigte Umlagerungsprodukte gebildet, aus 30b-d sogar ausschließlich. 30a (x=H) liefert dagegen nur die umgelagerten tertiären 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octan-ole-(2) (31a,b; X=H) bzw. deren Acetate[23] und aus dem 4-Chlortosylat 30e entstehen unter den gleichen Bedingungen die umgelagerten Alkohole 31e, 32e (x=Cl) und die umgelagerten Chlorofine 34e, 35e (x=Cl) im Verhältnis 1:1.

Aus der Zusammensetzung der Solvolyseprodukte folgt, daß die Reaktionen über die Carboniumionen A und B verlaufen:



A B

a: X=H
b: X=OH
c: X=OAc
d: X=OCH_3
e: X=Cl

Die Untersuchung der Solvolyse von 30a (x=H) hat gezeigt[23], daß es sich hierbei um klassische Ionen handelt, da keine Stereospezifität bei der Bildung der Solvolyseprodukte zu beobachten ist. Die überwiegende Bildung der ungesättigten Verbindungen 34b-d aus den tertiären Kationen Bb-d ist vermutlich auf den negativen induktiven Effekt der Substituenten X an C-5 des umgelagerten Systems zurückzuführen, der eine Acidifizierung der Wasserstoffatome an C-3 bewirkt und so die Eliminierung begünstigt. Dieser negative induktive Effekt der Substituenten x am Brückenkopf äußert sich auch in einer im Vergleich zu 30a (x=H) wesentlich erhöhten Stabilität der Tosylate 30b-e (x= OH, OAc, OCH_3, Cl)[+]. Er wirkt sicherlich auch in den nicht umgelagerten sekundären Kationen A acidifizierend auf die Wasserstoffatome an C-3, doch verläuft die mit der Eliminierung konkurrierende Umlagerung zu den stabileren tertiären Kationen B wesentlich schneller.

Daß die ungesättigten Umlagerungsprodukte 34b-d und 35b-d (x=OH, OAc, OCH_3) unmittelbar aus den tertiären Kationen B entstehen und nicht durch nachträgliche Wasserabspaltung aus den eventuell zunächst gebildeten tertiären Alkoholen entstehen, wurde am Beispiel der Methoxyverbindungen geprüft. Hierzu wurde das 2-Methyl-5-methoxy-bicyclo(3.2.1)octen-(2) (34d) in das endo-2-Methyl-5-methoxy-exo-2,3-epoxy-bicyclo(3.2.1)octan überführt[++]. Durch Reduktion mit $LiAlH_4$ erhielt man daraus endo-2-Methyl-5-methoxy-bicyclo(3.2.1) octan-exo-2-ol.

[+] Zum Einfluß nicht benachbarter elektronenanziehender Substituenten auf Stabilität und Solvolysegeschwindigkeit cyclischer und bicyclischer Tosylate, vgl. Lit.[62].

[++] Zur Darstellung von endo-2-Methyl-bicyclo(3.2.1) octan-exo-2-ol aus 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octen-(2), vgl.Lit.63a).
Zur exo-Addition bei der Epoxidierung von Bicyclo(3.2.1)octen-(2), vgl. Lit. 63b).

Die Zuordnung der exo-Konfiguration für die OH-Gruppe und damit für den Oxiranring erfolgte aufgrund des analogen Versuchs mit dem 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octen, aus dessen Epoxid bei der Reduktion mit $LiAlH_4$ ausschließlich das endo-2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octan-exo-2-ol gebildet wurde[63a]. Der tertiäre Alkohol (x=OCH_3) ist unter den Bedingungen der Hydrolyse stabil.

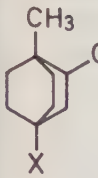
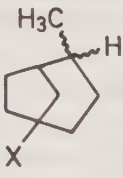
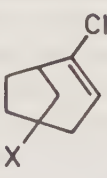
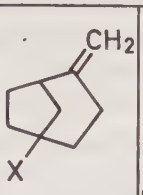
Die bei den Solvolysen des Chlortosylats 30e erhaltenen Produkte weichen hinsichtlich ihrer Zusammensetzung von den übrigen aufgeführten Ergebnissen erheblich ab. Die Bildung geringer Mengen an nicht umgelagertem Alkohol 33e ist durch den im Vergleich zur Hydroxyl- oder Methoxygruppe wesentlich höheren negativen induktiven Effekt des Chloratoms[64] am Brückenkopf erklärbar, der die Ablösung des Tosylatanions nach S_N1 erschwert, eine S_N2-Substitution jedoch erleichtern kann[64]. Mit dem erhöhten negativen induktiven Effekt ist aber nicht zu vereinbaren, daß die aus 30e (x=Cl) gebildeten Umlagerungsprodukte zur Hälfte aus Alkoholen bzw. Acetaten bestehen, da hier die Eliminierung noch mehr begünstigt sein sollte als bei den Solvolysen der Tosylate 30b-d (x= OH, OAc, OCH_3). Weiterhin sollten die exo-endo-isomeren Alkohole 31e und 32e (x=Cl) ungefähr im Verhältnis 1:1 gebildet werden, wenn die Reaktion über das Carboniumion B (x=Cl) (vgl. S. 61) verläuft, ähnlich wie es bei der Solvolyse von 30a (x=H) der Fall ist. Statt dessen entstehen 31e und 32e (x=Cl) im Verhältnis 7:1. Da die Beteiligung nicht-klassischer Ionen mit bevorzugtem exo-Angriff des Nucleophils bei diesen Reaktionen sicherlich ausgeschlossen werden kann[23] (s.o.), darf man annehmen, daß die Solvolyse von 30e (x=Cl) nicht dem einfachen Reaktionsschema (vgl. S. 61) folgen, sondern nach einem komplizierteren Mechanismus verlaufen dürfte, möglicherweise unter Beteiligung tertiärer Tosylate, die durch innere Rückkehr entstanden sein könnten[+].

[+] Zur Bildung tertiärer Sulfonate durch innere Rückkehr, vgl. M. Nicoletić, S. Borčić und D.E. Sunko, Tetrahedron 23, 649(1967)

3. Reduktionen der 4-substituierten 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate mit Lithiumaluminiumhydrid:

Die Tosylate 30a-e wurden mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Äther reduziert. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 6 zusammengestellt:

Tabelle 6 : Reduktionen von 30a, 30b, 30c, 30d und 30e mit $LiAlH_4$[65]

	(36)	 (37)[d]	 (34)	 (35)	% Umla= gerung	% Ole= fine
(x=H) 30a[a]	(36a) 11.5%	(37a) 3+14.5%	(34a) 58%	(35a) 5%	88.5	63.5
(x=OH) 30b	(36b) 8%	(37b) 4 + 3%	(34b) 82%	(35b) 3%	92	85
(x=OAc) 30c[b]	(36b) 9%	(37b) 4 + 2%	(34b) 81%	(35b) 4%	91	85
(x=OCH_3) 30d	(36d) 15%	(37d) 4 + 2%	(34d) 76%	(35d) 2%	85	78
(x=Cl) 30e[c]	(36e) 24%	(37e) 2 + 2%	(34e) 71%	(35e) 1%	76	72

a) 7,5 % nicht identifiziert; b) Produkte : x=OH; c) Analyse nach Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak; d) exo + endo, Konfiguration nicht bestimmt.

Die Strukturzuordnung der in Tabelle 6 aufgeführten Reduktionsprodukte wurde ebenfalls mit Hilfe bekannter Vergleichspräparate vorgenommen: Die aus 30a erhaltenen Kohlenwasserstoffe 34a-37a[54]

sowie der aus 30b und 30c gebildete Alkohol 36b[17] wurden schon früher beschrieben. Im Fall der Reduktion von 30 a wurde zusätzlich eine Kombination von Gaschromatographie und Massenspektrometrie zur Identifizierung der einzelnen Kohlenwasserstoffe 34a-37a zu Hilfe genommen.

Die aus 30e (x=Cl) erhaltenen Gemische 34e-37e wurden wie die Solvolyseprodukte mit Natrium in flüssigem Ammoniak in die chlorfreien Verbindungen 34e-37e überführt. Die für die Reduktion von 30e in Tabelle 6 angegebene Produktverteilung basiert auf der gaschromatographischen Analyse der chlorfreien Kohlenwasserstoffe.

Die Methoxyverbindung 36d (x=OCH_3) wurde mittels präparativer Gaschromatographie abgetrennt und durch IR- und NMR-spektroskopischen Vergleich mit dem durch Umsetzung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo (2.2.2)octan mit Natriummethylat (vgl. S. 49) erhaltenem Präparat identifiziert.

Das bei der Reduktion von 30d (x=OCH_3) als Hauptprodukt gebildete Methoxyolefin 34d wurde mittels präparativer Gaschromatographie abgetrennt und durch gaschromatographischen sowie IR- und NMR-spektroskopischen Vergleich mit dem durch Solvolyse (s.o.) erhaltenen Produkt als 34d identifiziert. Den bei der Reduktion von 30b (x=OH) und 30c (x=OAc) entstandenen Hauptprodukten wurde auf die gleiche Weise die Struktur 34b (x=OH) zugeordnet.

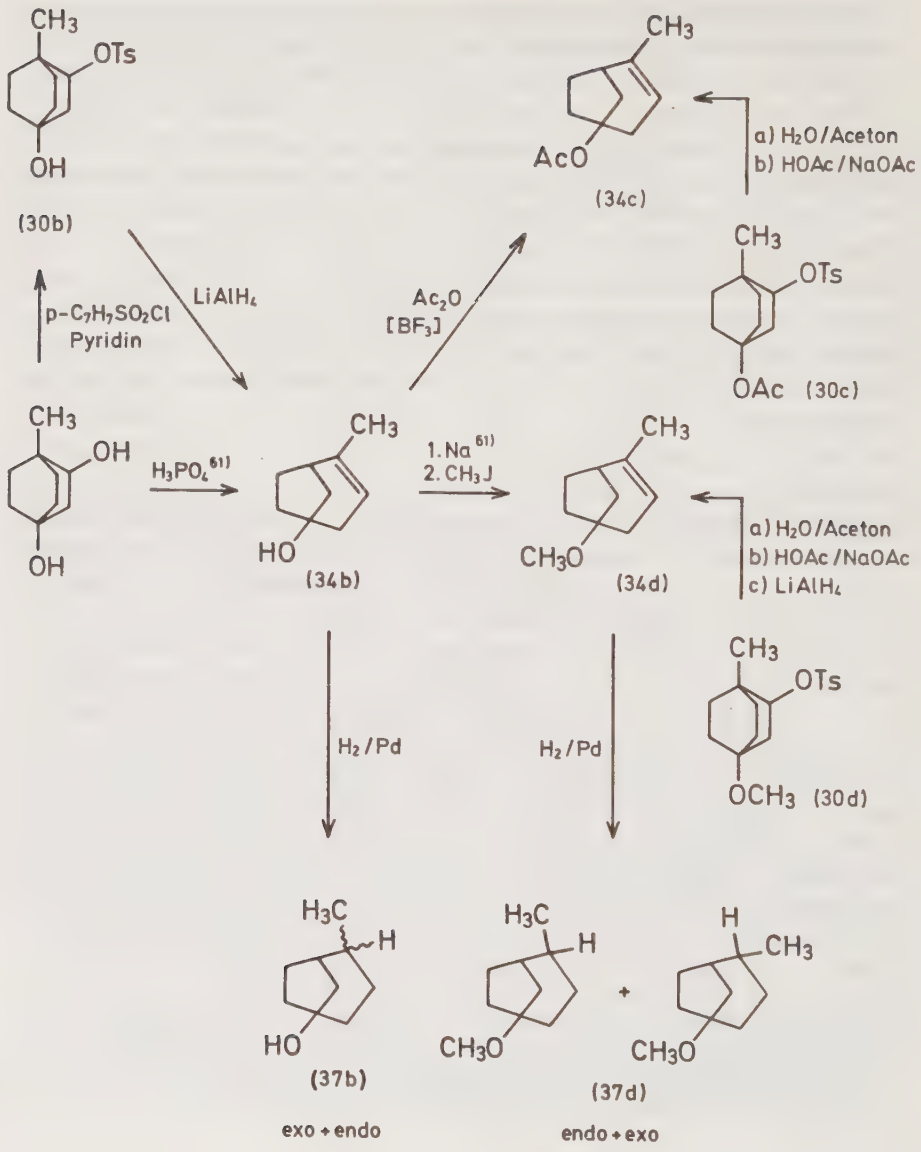
Die Hydrierung der aus 30b (x=OH), 30c (x=OAc) und 30d (x=OCH_3) erhaltenen Reaktionsprodukte lieferte Gemische aus unverändertem 36b (x=OH) bzw. 36d (x=OCH_3) und den exo-endo-isomeren 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octan-Derivaten 37b (x=OH) bzw. 37d (x=OCH_3). Dabei stellte sich heraus, daß jeweils das zweite der beiden Isomeren 37b bzw. 37d im Gaschromatogramm die gleiche Retentionszeit aufwies wie das zugrundeliegende Olefin 34b (x=OH) bzw. 34d (x=OCH_3). Zum Nachweis der gesättigten Umlagerungsprodukte und zur Ermittlung der in Tabelle 6 angegebenen Isomerenverhältnisse wurden deshalb die bei der Reduktion von 30b (x=OH), 30c (x=OAc) und 30d (x=OCH_3) erhaltenen Gemische zur Entfernung der ungesättigten Komponenten mit

Kaliumpermanganat oxidiert. Die isomeren 2-Methyl-5-methoxy-bicyclo (3.2.1)octane (37d, x=OCH_3) wurden zusätzlich mittels präparativer Gaschromatographie abgetrennt. Sie sind mit den Hydrierungsprodukten der in Solvolyse und Reduktion gebildeten Methoxy-Olefine identisch. Die NMR-Spektren zeigen die Methylgruppen als Dubletts bei τ =9.01 (J= 5Hz) bzw. 9.09 (J= 7Hz), während die Methylgruppe am Brückenkopf-Kohlenstoffatom von 36a-d als Singulett erscheint. Damit war eine reduktive Umlagerung des Bicyclo(2.2.2)octan- in das Bicyclo(3.2.1)octan-Gerüst nachgewiesen.

Wie aus dem nachfolgenden Schema ersichtlich, ergeben sich aus der Strukturermittlung der Methoxy-bicyclo(3.2.1)octan-Derivate in Verbindung mit den spektralen Daten auch die Strukturen aller übrigen in den Tabellen aufgeführten Umlagerungsprodukte, soweit x= OH, OAc und OCH_3, (vgl. S. 67).

Der Einfluß der Substituenten an C-4 wird bei der Reduktion der Tosylate 30a-e (s.Tabelle 6) besonders deutlich. Auch hier stellen die Umlagerungsprodukte den Hauptanteil und wie bei den Solvolysen ist die Umlagerung vornehmlich von Olefinbildung begleitet. Daneben werden aber auch die Bicyclo(2.2.2)octan-Derivate 36a-e gefunden, die durch eine normale S_N2-Substitution des Tosylatrests an C-2 durch Wasserstoff[30a,56] entstanden sind, und zwar in Abhängigkeit von der Stärke des induktiven Effekts der Substituenten an C-4. Bei der Reduktion von 30b (x=OH) und 30c (x=OAc) entsteht zunächst ein Alkoxid-Ion[+] an C-4, dessen positiver induktiver Effekt die Ablösung des Tosylatrests an C-2 nach S_N1 und damit die Umlagerung zum tertiären Kation[64] erleichtert. Deshalb werden bei der Reduktion von 30b (x=OH) und 30c (x=OAc) weniger S_N2-Produkt und mehr umgelagerte Olefine gefunden als bei der Reduktion von 30a (x=H), und deshalb liefern auch 30b (x=OH) und 30c (x=OAc) Gemische gleicher Zusammensetzung. Umgekehrt wird bei der Reduktion von 30d (x=OCH_3) und 30e (x=Cl) mit zunehmend negativem induktivem Effekt[62]

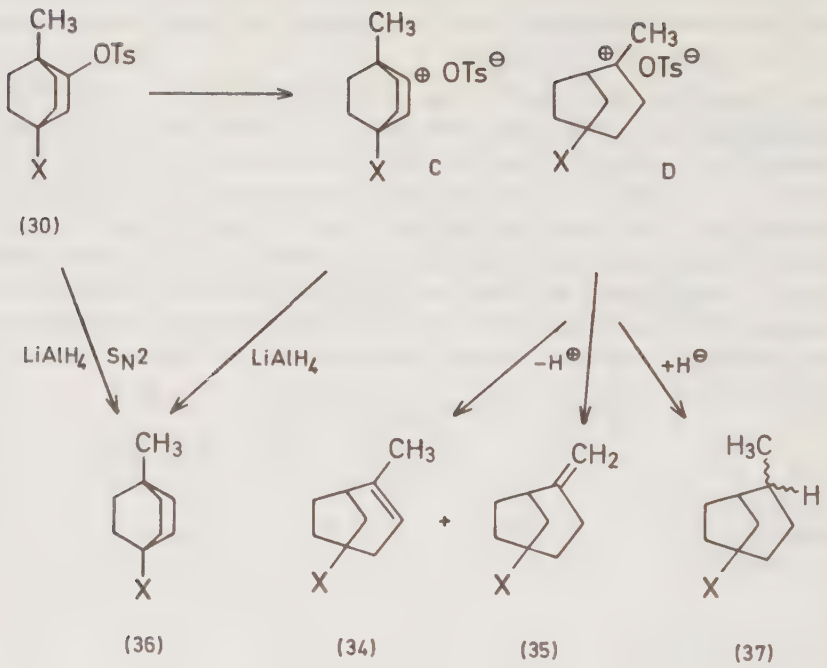
[+] Eine bedeutende Solvolysebeschleunigung bei Einführung eines negativ geladenen Substituenten mit positiven induktiven Effekt in 4-Stellung des Bicyclo(2.2.2)octyl-(1)-bromid-Systems wird in Lit.[13a], S. 334 beschrieben. Vgl. auch Fußnote S. 53.


CH3
OTs
OH
(30b)
p-C7H7SO2Cl
Pyridin
LiAlH4
Ac2O
[BF3]
CH3
AcO
(34c)
a) H2O/Aceton
b) HOAc/NaOAc
CH3
OTs
OAc (30c)
CH3
OH
OH
H3PO4 61)
CH3
HO
(34b)
1. Na 61)
2. CH3J
CH3
CH3O
(34d)
a) H2O/Aceton
b) HOAc/NaOAc
c) LiAlH4
H2/Pd
H2/Pd
CH3
OTs
OCH3 (30d)
H3C
H
HO
(37b)
exo + endo
H3C
H
CH3O
+
H
CH3
CH3O
(37d)
endo + exo

der Substituenten an C-4 der S_N1-Prozeß stärker benachteiligt[64]. Dies äußert sich in einer Zunahme der S_N2-Produkte (15 % 36d, 24 % 36e) und dementsprechend in einer Abnahme der Umlagerungstendenz und damit der Olefinbildung.

Die Entstehung umgelagerter ungesättigter Produkte in allen untersuchten Fällen deutet daraufhin, daß die Reduktionen mit $LiAlH_4$ ebenso wie die Solvolysen, über die Carboniumionen+) Aa-e und Ba-e (vgl. S. 61) bzw. die entsprechenden Ionenpaare Ca-e und Da-e verlaufen, deren Bildung infolge des relativ großen Salzeffekts des $LiAlH_4$ auch in dem normalerweise nur schwach ionisierenden Lösungsmittel Diäthyläther möglich ist[55], und die dann durch das Reduktionsmittel abgefangen oder zum Olefin deprotoniert werden, wobei die Basizität des AlH_4-Anions in diesen Fällen offenbar eine größere Rolle spielt als seine Nucleophilie.

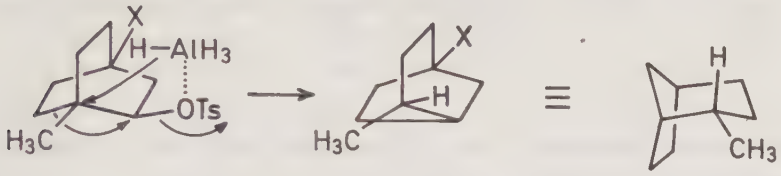
+)Zur Beteiligung von Carboniumionen an der reduktiven Umlagerung von Halogenverbindungen und Epoxiden mit $LiAlH_4$, vgl. W.C. Dauben und J.L.Chitwood, J.Amer.Chem.Soc. 90,3835(1968); E.J.Corey und R.S. Glass, ibid. 89,2600(1967); R.S.Bly und G.B. Konizer, J.Org.Chem. 34,2347(1969).



a: X = H
b: X = OH
c: X = OAc
d: X = OCH_3
e: X = Cl

Ein weiterer Hinweis darauf, daß die Umlagerungsprodukte auch bei den Reduktionen über Carboniumionen entstehen, ergibt sich daraus, daß die Olefine mit endocyclischer Doppelbindung 34a-e und die Methylenverbindungen 35a-e ungefähr im gleichen Verhältnis gebildet werden wie bei den Solvolysen (vgl. Tabelle 5, S. 59) und bei den ionischen Dehydratisierungen der tertiären 2-Methyl-bicyclo(3.2.1) octanole-(2) 31a und 32a (x=H)[54].

Bei der Bildung der gesättigten Umlagerungsprodukte 37 kann ein Synchronmechanismus gemäß der im nächsten Schema formulierten Umlagerung unter gleichzeitiger Reduktion ausgeschlossen werden, da aus 30b-e jeweils ungefähr gleiche Mengen der beiden möglichen Isomeren 37b-e entstehen, während bei einem solchen Synchronmechanismus nur das endo-Isomere gebildet werden sollte:

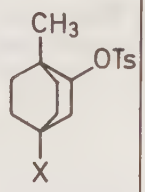
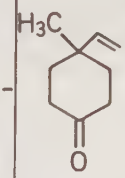
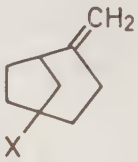


Es ist daher anzunehmen, daß auch die gesättigten Umlagerungsprodukte 37b-e über Carboniumionen gebildet werden. Nicht ganz auszuschließen ist dieser Synchronmechanismus bei der Reduktion von 30a (x=H), da hier das Verhältnis für die Isomeren 37a (x=H) 1:5 beträgt. Auffallend ist der geringe Anteil an gesättigten Umlagerungsprodukten bei der Reduktion von 30e (x=Cl) im Vergleich zu den Ergebnissen der Solvolysen. Die Reduktion von 30e (x=Cl) verläuft demnach nach dem gleichen Mechanismus wie die Reduktionen von 30b-d.

XI. Umsetzungen von 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat und 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat mit Basen

Da überraschenderweise weder bei den Solvolysen und bei der Reduktion von 30b (x=OH) und 30c (x=OAc) Fragmentierung eintrat, sollte geprüft werden, ob durch Veränderung des Lösungsmittels und Anwendung stärkerer Basen, welche die OH-Gruppe an C-4 in ein Alkoxid-Ion zu überführen vermögen, eine Fragmentierung von 30b (x=OH) und 30c (x=OAc) erzwungen werden kann. Die Versuche wurden mit Methylmagnesiumjodid und Methyllithium in Äther, mit Alkalihydriden in Äthylenglykoldimethyläther (Diglyme) und mit Alkali-tert.-butylaten in tert.-Butanol durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 7 zusammengestellt:

Tabelle 7 : Umsetzungen von 30b und 30c mit CH_3MgJ, CH_3Li, MeH und MeO ⊕

	Base	Lösungs-mittel	 (38)	(34b)	 (35b)
(x=OH) 30b	CH_3MgJ	Äther	-	97 %	3 %
(x=OH) 30b	CH_3Li	Äther	-	92 %	8 %
(x=OAc)30c[a]	CH_3Li	Äther	-	95 %	5 %
(x=OH) 30b	LiH	Diglyme	12 %	87 %	1 %
(x=OH) 30b	NaH	Diglyme	33 %	65 %	2 %
(X=OH) 30b	LiO ⊕	HO ⊕	8 %	84 %	8 %
(x=OH) 30b	NaO ⊕	HO ⊕	50 %	47 %	3 %
(x=OH) 30b	KO ⊕	HO ⊕	81 %	18 %	1 %

a) Produkte, x=OH.

Die Umsetzungen von 30b und 30c mit Methylmagnesiumjodid und Methyllithium in Äther führen ausschließlich zu den umgelagerten Olefinen 34b und 35b. Dagegen findet man bei der Reaktion von 30b (x=OH) mit Lithium- und Natriumhydrid in Diglyme zum ersten Mal etwas Fragmentierungsprodukt, das 4-Methyl-4-vinyl-cyclohexanon (38) (12 % bzw. 33%). Die Umsetzungen mit den Alkali-tert.-butylaten in tert.-Butanol verlaufen jeweils zu 8 %, 50 % und 81 % unter

Fragmentierung zu 38. Wie bei den Alkalihydriden besteht der Rest der Reaktionsprodukte aus den umgelagerten Olefinen 34b und 35b.

Die Olefine 34b und 35b waren schon aus den vorangegangenen Versuchen bekannt und das Fragmentierungsprodukt 38 wurde aufgrund der IR- und NMR-Spektren als das von K.I. MORITA[47b)] bereits auf anderem Weg dargestellte 4-Methyl-4-vinyl-cyclohexanon (38) identifiziert. Weiterhin wurde 38 über Palladium-Kohle hydriert. Das resultierende 4-Methyl-4-äthyl-cyclohexanon wurde in sein Semicarbazon überführt. Dessen Schmelzpunkt stimmte mit dem von S. JULIA[3d)] angegebenen überein.

Betrachtet man die Umsetzungen von 30b mit den Alkali-tert.-butylaten, so wird deutlich, daß bei Zunahme des Salzcharakters, das heißt der Polarität der O-Metall-Bindung an C-4 ($Li^+ < Na^+ < K^+$) der Anteil an Fragmentierungsprodukt 38 stark zunimmt (8 %, 50 % bzw. 81 %). Der gleiche Effekt macht sich auch bei den Reaktionen von 30b mit den Alkalihydriden in Diglyme bemerkbar. Hier beobachtet man 12 % Fragmentierung bei Anwendung von Lithiumhydrid und 33 % mit Natriumhydrid.

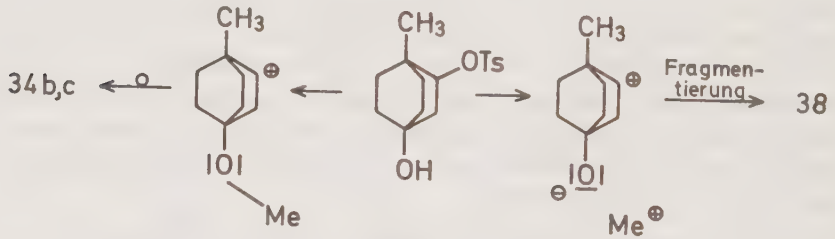
Allerdings kann man diese Daten nicht unmittelbar miteinander vergleichen, da man in verschiedenen Lösungsmitteln und unter anderen Bedingungen arbeitet, wodurch Ionisierungsvermögen und Solvatation verändert werden. Zudem erfolgt die Reaktion mit den Alkalihydriden in heterogener Phase, was der Anlaß für Oberflächenreaktionen sein kann.

Diese Ergebnisse lassen sich nur erklären, wenn man eine Konkurrenzreaktion der zunächst in einem solvolytischen Schritt gebildeten Carboniumionen zwischen Umlagerung und Fragmentierung annimmt. Die Richtung der Reaktion wird dabei entscheidend vom Lösungsmittel und von der Polarität der sich an C-4 ausbildenden Sauerstoff-Metallbindung beeinflußt.

Bei den Umsetzungen von 30b und 30c mit Methylmagnesiumjodid oder Methyllithium in Äther erfolgt die Solvolyse zum umlagerungsfähigen Carboniumion vermutlich infolge des Salzeffekts dieser

Verbindungen viel schneller als die relativ langsame Bildung[+)] der ohnehin nur relativ schwach polaren und damit für die Unterstützung der Fragmentierung wenig geeigneten O-Li-Bindung. Aus diesen Gründen findet man hier nur die Umlagerungsprodukte 35b und 35c.

Daß man auch unter den günstigsten Bedingungen für eine Fragmentierung noch 19 % Umlagerungsprodukte findet, bedeutet daß die Fragmentierung über einen mehrstufigen ionischen Mechanismus verlaufen muß. Die innerhalb dieses Abschnitts geschilderten Ergebnisse lassen sich in das folgende Schema zusammenfassen:



(30b)

Nach der Ausbildung des Carboniumions an C-2 sind nur noch Bildungsgeschwindigkeit und Polarität der O-Metall-Bindung für den weiteren Reaktionsverlauf entscheidend. Bildet sich die O-Metall-Bindung langsam aus und hat sie einen stark homöopolaren Charakter, so tritt nur Umlagerung ein. Geht die Alkoholatbildung dagegen schnell vor sich und hat die O-Metall-Bindung einen starken Salzcharakter, so tritt vorwiegend Fragmentierung ein. Unter dem Gesichtspunkt, daß mit Lithiumhydrid zu 12 % und mit Lithium-tert.-butylat zu 8 % Fragmentierung eintritt, sollte man erwarten, daß

+) Die relativ geringe Acididtät tertiärer OH-Gruppen geht z.B. auch aus der Beobachtung von H.C. BROWN[66)] hervor, daß Diboran viel langsamer mit tert. Alkoholen als mit sekundären oder primären reagiert.

bei den Reduktionen von 30b und 30c mit $LiAlH_4$ (s.o.) ebenfalls Fragmentierung gefunden wird, da hier ebenfalls Lithium-Kationen im Reaktionsgemisch vorhanden sind und die Reaktion der aktiven Wasserstoffe des $LiAlH_4$ mit der Hydroxyl-Gruppe an C-4 sehr schnell vor sich geht[66]. Auf der anderen Seite bildet sich bei der Reduktion wohl eine homöopolare O-Al-Bindung aus, die erst durch Austauschreaktionen in die etwas salzartigere O-Li-Bindung überführt werden kann. Dadurch wird die Fragmentierung benachteiligt. Darüberhinaus dürfte die Solvolysegeschwindigkeit zum Carboniumion infolge des Salzeffekts von $LiAlH_4$ sehr hoch sein, was die Umlagerung begünstigt. Auf diese Weise ist die ausschließliche Umlagerung bei den Reduktionen von 30b und 30c mit $LiAlH_4$ erklärlich.

Diese Ergebnisse stützen die für die Fragmentierungen von 1, 3, 20 und 23 aufgestellten Reaktionsmechanismen. Verläuft die Fragmentierung nach einem ionischen Stufenmechanismus, so findet immer eine Nebenreaktion statt: Bei 20 und 23 ist es eine Substitution am Brückenkopf, bei 30b und 30c eine Wagner-Meerwein-Umlagerung. Hat man es dagegen, wie bei 1 und 3, mit einer Synchronen Fragmentierung zu tun, so entstehen ausschließlich deren Folgeprodukte.

XII. Anhang

Die Untersuchungen im letzten Abschnitt zeigen, daß die Solvolysen und die $LiAlH_4$-Reduktionen der 4-substituierten 1-Methylbicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate 30a-e weitüberwiegend unter Umlagerung verlaufen. Die hohe Umlagerungstendenz wird auf die Methylgruppe an C-1 zurückgeführt, da ein sekundäres in ein tertiäres Kation übergeht. Dies gilt zu einem gewissen Grade auch für die Umsetzungen von 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30b) mit Alkali-tert.-butylaten.

Fehlt die Methylgruppe an C-1, so findet man beispielsweise bei der Hydrolyse von Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39a) Derivate der Bicyclo(2.2.2)- und Bicyclo(3.2.1)octane nebeneinander[67], infolge der höheren Lebensdauer des Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-Kations im Vergleich zum 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-Kation. Ein analoges Verhalten war auch bei der Reduktion 4-substituierter Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate 39a-c (x= H, OH, OCH_3) mit $LiAlH_4$ zu erwarten.

Infolge der geringeren Umlagerungstendenz und der damit verbundenen größeren Lebensdauer des sekundären Carboniumions an C-2 sollte die Fragmentierungstendenz von 4-Hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39b; x=OH) mit starken Basen größer sein, als die vom 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30b; x=OH).

Deshalb wurden einige 4-substituierte Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate (39a-c; x= H, OH, OCH_3) mit $LiAlH_4$ reduziert, und 39b (x=OH) mit Alkali-tert.-butylaten umgesetzt.

1. Darstellung 4-substituierter Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate

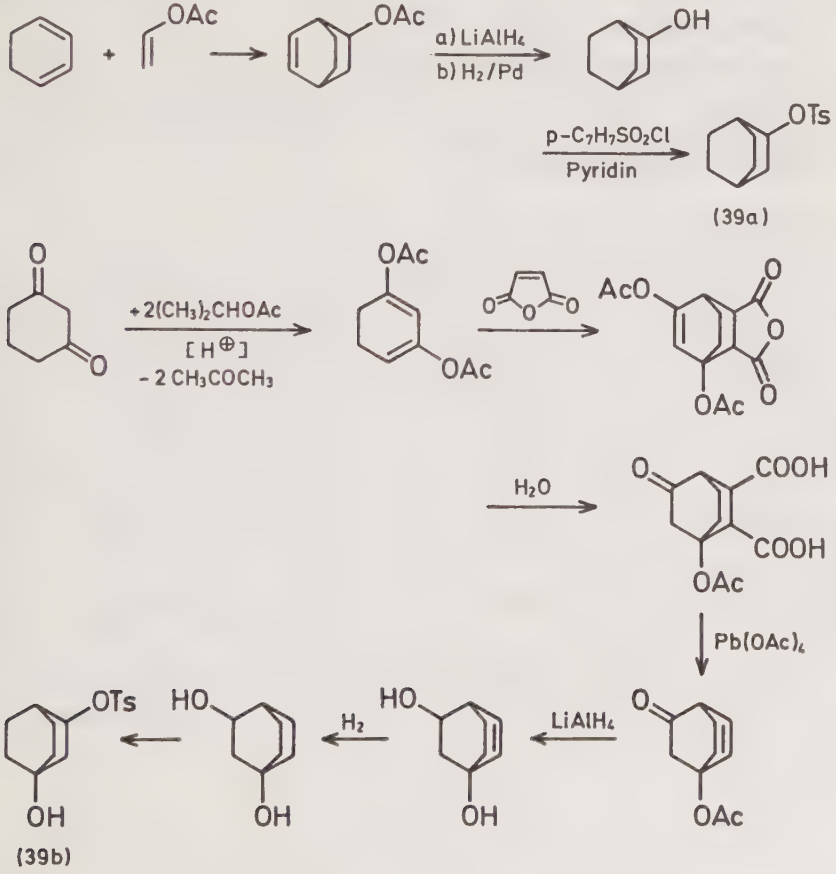
Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39a, x=H) wurde nach einer Vorschrift von H.L. GOERING[63] über das 2-Acetoxy-bicyclo(2.2.2)octen-(5) dargestellt, das durch Diensynthese von Cyclohexadien mit Vinylacetat[69] erhältlich ist. Das 4-Hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39b, x=OH) wurde folgendermaßen gewonnen: Aus Cyclohexandion-(1,3) und Isopropenylacetat entsteht unter Säurekatalyse 1,3-Diacetoxy-cyclohexadien-(1,2), das in situ mit Maleinsäureanhydrid in einer Diels-Alder-Reaktion zur 2,4-Diacetoxy-bicyclo(2.2.2)octen-(2)-dicarbonsäure-(5,6)anhydrid[70]+) umgesetzt wird. Hydrolyse führt zum 4-Acetoxy- bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dicarbonsäure-(5,6), die mit Bleitetraacetat zu

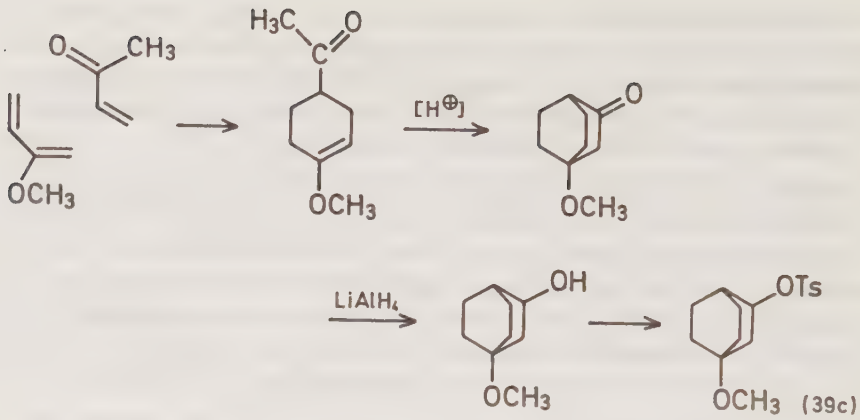
---

+) Für die Überlassung von authentischen Vergleichspräparaten, sowie von IR- und NMR-Spektren, sei Herrn Prof.Dr. J. WOLINSKY, Purdue University, Lafayette, Ind., USA, gedankt.

4-Acetoxy-bicyclo(2.2.2)octen-(5)-on-(2)[70] decarboxyliert wird. $LiAlH_4$-Reduktion und anschließende Hydrierung über Palladium-Calciumcarbonat ergeben das Bicyclo(2.2.2)octandiol-(2,4). Dessen Tosylierung mit p-Toluolsulfosäurechlorid in Pyridin führt zum 4-Hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39b).

4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39c) wurde auf folgendem Wege gewonnen: Diensynthese von 2-Methoxybutadien[71] mit Methylvinylketon ergab 1-Acetyl-4-methoxy-cyclohexen-(3)[53]. Dessen säurekatalysierte Cyclisierung führte zum 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2), das mit $LiAlH_4$ zu 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) reduziert wurde. Mit p-Toluol-sulfochlorid in Pyridin erhielt man das gewünschte 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39c).

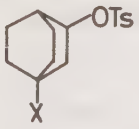




2. Reduktionen der 4-substituierten Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate mit Lithiumaluminiumhydrid:

Die drei Tosylate 39a-c (x= H,OH,OCH_3) wurden mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Äther reduziert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengestellt:

Tabelle 8 : Reduktionen von 39a, 39b und 39c mit $LiAlH_4$

	(40)	(41)	(42)	(43)
(x=H) 39a	(40a) 72%	(41a) 8%	(42a) 7%	(43a) 13%
(x=OH) 39b	(40b) 64%	(41b) 10%	(42b) 9%	(43b) 17%
(x=OCH_3) 39c	(40c) 57%	(41c) 9%	(42c) 11%	(43c) 23%

Die Strukturzuordnung der in Tabelle 8 aufgeführten Reaktionsprodukte erfolgte auf gaschromatographischem Weg mit Hilfe authentischer Vergleichspräparate sowie aufgrund von IR- und NMR-Spektren. Die aus 39a und 39c erhaltenen Gemische wurden zusätzlich durch eine Kombination von Gaschromatographie und Massenspektrometrie analysiert.

Bicyclo(3.2.1)octen-(2) (43a, x=H) war schon bekannt[72]. Bicyclo (3.2.1)octan (42a, x=H) wurde aus 43a durch Hydrierung über Palladium-Calciumcarbonat in reiner Form gewonnen. Bicyclo(2.2.2) octanol-(1) (40b, x=OH) wurde durch Hydrierung von Bicyclo(2.2.2) octen-(2)-ol-(1) erhalten[+]. Tosylierung von 40b (x=OH) und anschließende Reduktion mit $LiAlH_4$ ergab Bicyclo(2.2.2)octan (40a, x=H).

1-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (40c, x=OCH_3) wurde sowohl durch Wolff-Kishner- als auch durch Clemmensen-Reduktion von 4-Methoxybicyclo(2.2.2)octanon-(2) erhalten. Bei der zweiten Methode trat allerdings teilweise Ätherspaltung ein und man isolierte ein Gemisch aus 24 % 40c (x=OCH_3) und 76 % 40b (x=OH), das mittels präparativer Gaschromatographie in die reinen Komponenten getrennt wurde.

Der Strukturbeweis für Bicyclo(3.2.1)octanol-(1) (42b, x=OH) und 1-Methoxy-bicyclo(3.2.1)octan (42c, x=OCH_3) erfolgte auf folgendem Umweg: Durch präparative Gaschromatographie abgetrenntes 42c (x=OCH_3) wurde nach der Methode von K.I. MORITA[59] in 1-Acetoxybicyclo(3.2.1)octan (x=$OCOCH_3$) übergeführt. Dessen NMR-Spektrum war mit dem eines authentischen Präparats[++] identisch. Somit war die Struktur 42c (OCH_3) bewiesen. Das 1-Acetoxy-bicyclo(3.2.1)octan wurde dann mit $LiAlH_4$ reduziert. Man erhielt 42b (x=OH), dessen spektroskopische Daten mit denen des aus der Reduktion von 39b (x=OH) durch präparative Gaschromatographie abgetrennte Bicyclo (3.2.1)octanol-(1) übereinstimmten.

[+] Für die Überlassung des Präparats sei Herrn Prof.Dr. C.A. GROB, Univ. Basel, gedankt.

[++] Herrn Prof.Dr. K.B. WIBERG, Yale University, New Haven, Conn., USA, sei für die Überlassung der Substanz, sowie deren NMR-Spektrum gedankt.

Die Hydrierung der umgelagerten Olefine 43a-c (x= H, OH, OCH_3) lieferte ausschließlich die entsprechenden gesättigten Verbindungen 42a-c.

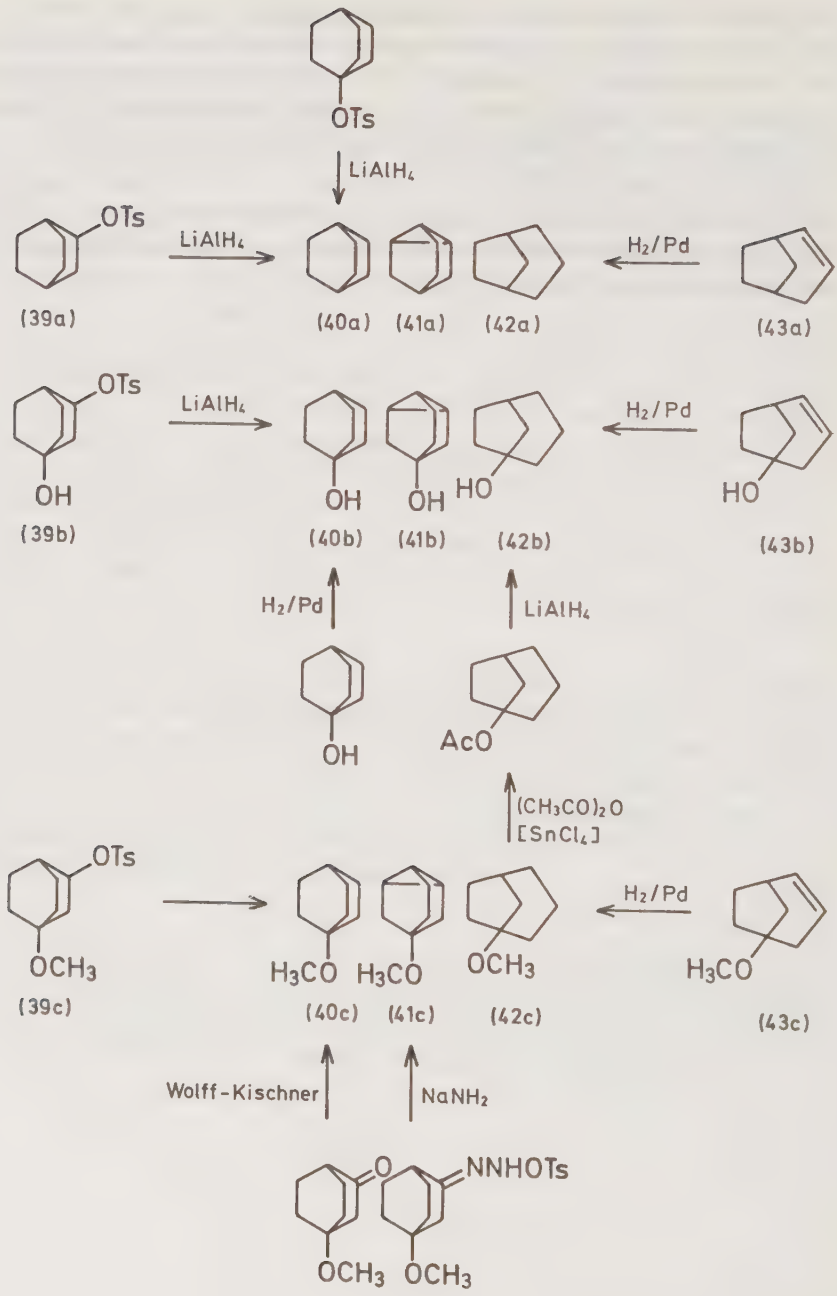
Den ersten Hinweis auf eine tricyclische Struktur der Verbindung 41c erhielt man mit Hilfe einer Kombination aus Gaschromatographie und Massenspektrometrie. Sie zeigte, daß 41c ein Molekulargewicht besitzt, das dem eines Olefins entspricht (41c : M^+ = 138), obwohl weder seine IR- noch seine NMR-Spektren Banden zeigen, die einer Doppelbindung zuzuordnen wären. Daraufhin wurde 5-Methoxy-bicyclo ($3.2.1.0^{2,7}$)octan aus dem Tosylhydrazon von 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2) octanon-(2) mit Natriumamid nach einer Vorschrift von C.A. GROB[73] dargestellt. Aus dem Reaktionsprodukt, das aus 15 % 1-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octen-(2) und 85 % 41c (x=OCH_3) bestand, wurde 41c durch präparative Gaschromatographie in reiner Form isoliert. Die IR- und NMR-Spektren waren mit den Spektren der entsprechenden, ebenfalls gaschromatographisch abgetrennten, Komponente im Reduktionsprodukt 39c (x=OCH_3) identisch und zeigen folgende für einen Dreiring charakteristische Banden:
a) NMR : H^2 : m, 1H; τ = 9.18-9.57 - H^1, H^7 : m, 2H; τ = 8.63-8.88.
b) IR : 810, 1055, 3020 cm^{-1} +).

Ein weiterer Hinweis auf die tricyclische Struktur von 41c (x=OCH_3) ergab sich aus der Hydrierung: Ebenso wie andere Tricyclo(3.2.1.$0^{2,7}$)octan-Derivate[73] ließ sich 41c (x=OCH_3) mit Palladium-Calciumcarbonat oder Platin in Methanol nicht hydrieren. Bei der Hydrierung mit Platin in Eisessig entstanden dagegen 1-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (40c, x=OCH_3) und 1-Methoxy-bicyclo(3.2.1) octan (42c, x=OCH_3) im Verhältnis 1:1.

+) Charakteristische IR-Banden für tricyclische Verbindungen sind unter anderem bei J. Paasivirta, Suomen Kemistlehti B31, 115(1958); L.J. Bellamy, The infrared Spectra of Complex Molecules, Methuen u. Co Ltd., London 1959; M. Hanack und H. Eggensperger, Liebigs Ann.Chem. 648, 1(1961) angegeben; vgl. auch Lit. 72).

Bei 41a (x=H) dienten die Massenspektroskopie (41a : M^+ = 108) und das mit 41c (x=OCH_3) übereinstimmende Verhalten bei der Hydrierung als Strukturbeweis. Die Analogie der nach der präparativen Gas=chromatographie aufgenommenen IR- und NMR-Spektren von 41b (x=OH) mit denen von 41c (x=OCH_3) ließ ebenfalls auf eine tricyclische Struktur von 41b schließen.

Die zur Identifizierung der Reduktionsprodukte von 39a-c (x= H, OH, OCH_3) verwendeten chemischen Umsetzungen sind im nächsten Schema zusammengestellt:


OTs
LiAlH4
OTs
LiAlH4
H2/Pd
(39a)
(40a)
(41a)
(42a)
(43a)
OTs
LiAlH4
H2/Pd
OH
OH
OH
HO
HO
(39b)
(40b)
(41b)
(42b)
(43b)
H2/Pd
LiAlH4
OH
AcO
(CH3CO)2O
[SnCl4]
OTs
H2/Pd
OCH3
H3CO
H3CO
OCH3
H3CO
(39c)
(40c)
(41c)
(42c)
(43c)
Wolff-Kischner
NaNH2
O
NNHOTs
OCH3
OCH3

Wie Tabelle 9 zeigt, nimmt der Anteil an nicht umgelagerten Produkten bei den 4-substituierten Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylaten 39a-c im Vergleich zu den Reduktionen der 4-substituierten 1-Methylbicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate 30a,b,d stark zu[+]. Der Anteil an Umlagerungsprodukten 42a-c und 43a-c nimmt dementsprechend ab.

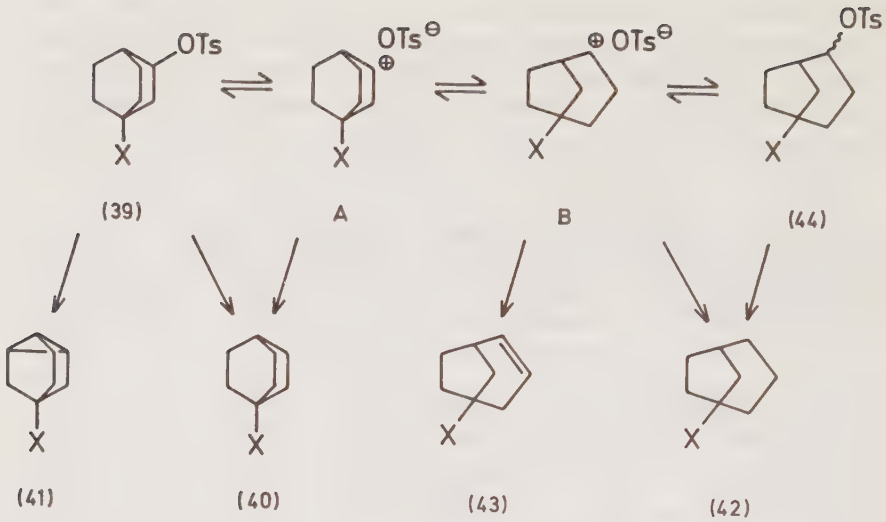
Tabelle 9 : Reduktionen von 30a,b,d und 39a-c mit $LiAlH_4$.

4-substituierte 1-Methyl-bicyclo (2.2.2)octyl-(2) -tosylate	% Umlagerung	% Olefine	4-substituierte Bicyclo(2.2.2) octyl-(2) -tosylate	% Umlagerung	% Olefine
(x=H) 30a	88,5	63,5	(x=H) 39a	20	13
(x=OH) 30b	92	85	(x=OH) 39b	26	17
($x=OCH_3$) 30d	85	78	($x=OCH_3$) 39c	34	23

Die Reduktion von Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-brosylat, die schon früher von von WALBORSKY[74] beschrieben worden ist, nimmt vermutlich den gleichen Verlauf wie die oben behandelte Reduktion des entsprechenden Tosylats 30a. Bei den von WALBORSKY im Reduktionsprodukt vermuteten Verunreinigungen dürfte es sich ebenfalls um die tricyclische Verbindung 41a und die umgelagerten Kohlenwasserstoffe 42a und 43a handeln .

Die Tatsache, daß die Reduktionen von 39a-c mit $LiAlH_4$ ebenso wie die Reduktionen von 30a,b,d mit $LiAlH_4$ unter Umlagerung verlaufen, zeigt daß auch bei der Reduktion von 39a-c zum Teil Carboniumionen beteiligt sind. Allerdings ist hier nicht sicher zu entscheiden, ob die gesättigten Produkte 40 und 42 durch S_N2-Substitution der Ausgangsverbindungen 39, der intermediär durch internal return gebildeten Tosylate 39 und 44 oder durch Abfangen der Carboniumionen A und B gebildet werden:

[+] Die gebildeten tricyclischen Verbindungen 41a-c (x= H, OH, OCH_3) müssen zu diesem Anteil hinzugerechnet werden, da sie nicht durch Umlagerung sondern durch eine 1,3-Eliminierung entstehen.



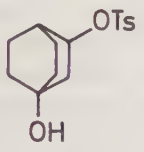
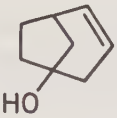
a: X = H
b: X = OH
c: X = OCH_3

Der bei den 4-substituierten 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate 30a-e beobachtete induktive Effekt der Substituenten an C-4 macht sich bei den 4-substituierten Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylaten 39a-c in ähnlicher Weise bemerkbar. Im Gegensatz zu 30d fällt 39c (x=OCH_3) allerdings aus der Reihe heraus. Dieses abweichende Verhalten ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß das durch innere Rückkehr[67] gebildete 5-Methoxy-bicyclo(3.2.1)octyl-(2)-tosylat (44c) infolge des induktiven Effekts der Methoxygruppe an C-5 stärker stabilisiert wird, als dies bei der Umlagerung von 30d der Fall ist. Für genauere Aussagen sind weitere Untersuchungen notwendig.

3. Umsetzungen von 4-Hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat mit Alkali-tert.-butylaten:

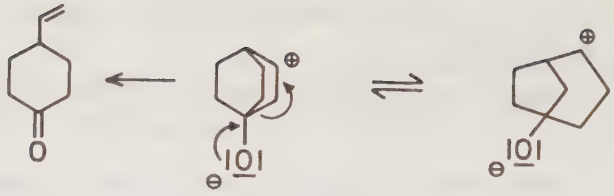
Die Umsetzungen von 39b (x=OH) mit Alkali-tert.-butylaten ergaben die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Ergebnisse.

Tabelle 10 : Umsetzungen von 39b mit Alkali-tert.-butylaten

 (39b)	(45)	 (43b)	(41b)
LiO ┼	89 %	11 %	1 %
NaO ┼	99	1	-
KO ┼	100	-	-

Die Behandlung von 39b mit Lithium-tert.-butylat ergab ein Gemisch aus 89 % 4-Vinylcyclohexanon (45), 11 % Bicyclo(3.2.1)octen-(3)-ol-(1) (43b) und Spuren 5-Hydroxy-tricyclo(3.2.1.$0^{2.7}$)octan (41b), das nur aufgrund gaschromatographischer Vergleichsanalysen nachweisbar war. Bei Anwendung von Natrium-tert.-butylat entstanden neben 45 nur gaschromatographisch nachweisbare Spuren 43b. Wurde Kalium-tert.-butylat für die Umsetzung verwendet, so erhielt man reines 45, das aufgrund seiner spektroskopischen Eigenschaften identifiziert wurde.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Erwartungen überein. Die Fragmentierungsreaktion zu 45 ist gegenüber der Umlagerungsreaktion zu 43b stark begünstigt.



(45) A B

Drei Gründe sprechen für eine bevorzugte Fragmentierung von 39b (x=OH) zu 45. Infolge der größeren Lebensdauer des Bicyclo(2.2.2) octyl-(2)-Kations im Vergleich zu dem sehr schnell umlagernden 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-Kation wird die Möglichkeit der Fragmentierung größer. Die irreversible Bildung von 45 verschiebt das obige Gleichgewicht nach links, was die Fragmentierung gegen= über der Umlagerung begünstigt. Weiterhin hat das im Gleichge= wicht gebildete Bicyclo(3.2.1)octyl-(2)-Kation weniger Zeit, eine E_1-Eliminierung zu erleiden, als das irreversibel gebildete stabi= lere 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octyl-(2)-Kation. Eine solche E_1-Eli= minierung würde das Gleichgewicht nach rechts, also zur Seite der Umlagerung hin, verschieben.

Erwartungsgemäß ruft eine Erhöhung der Polarität der an C-4 aus= gebildeten Sauerstoff-Metall-bindung eine Zunahme der Fragmentierung zu 45 hervor.

Zusammenfassung:

Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1) Bei der Behandlung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon -(2) (1) mit $LiAlH_4$ tritt eine reduktive Fragmentierung ein, die über das Alkoholat-Ion des 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2) octanols-(2) (7) zum 1-Methyl-1-formyl-4-methylencyclohexan (6) führt. Dieses wird vom überschüssigen Reduktionsmittel zum 1-Methyl-1-hydroxymethyl-4-methylencyclohexan (2) weiterreduziert.

2) Die Zwischenstufe 6 läßt sich fassen, wenn man das Ketosylat 1 mit $NaBH_4$ in Methanol reduziert.

3) 6 entsteht auch bei der Reaktion von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo (2.2.2)octanol-(2) (7) mit Kalium-tert.-butylat. Mit $LiAlH_4$ erhält man aus dem Diolmonosylat 7 über den Aldehyd 6 unmittelbar den Alkohol 2.

4) Außer der Reduktion wurden weitere baseninduzierte Fragmentierungen untersucht: Mit wässriger Kalilauge entsteht 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-carbonsäure, mit Alkalialkoholaten die entsprechenden Carbonsäureester 11 und 12.

5) Die Behandlung des Ketotosylats 1 mit Methylmagnesiumjodid führt ebenfalls unter Fragmentierung zum 1-Methyl-1-(α-hydroxy)isopropyl-4-methylen-cyclohexan.

6) Alle diese Fragmentierungsreaktionen verlaufen nach einem Synchronmechanismus.

7) Die Behandlung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (3) mit $LiAlH_4$ führt ebenfalls unter reduktiver Fragmentierung zum 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-aldehyd-äthylenacetal (4).

8) Die Reduktion vom Ketaltosylat 3 mit $NaBH_4$ ergibt dagegen je nach dem verwendeten Lösungsmittel unter vollständiger Fragmentierung entweder das Acetal 4 und/oder Ester der 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-carbonsäure infolge einer zusätzlichen Öffnung des Dioxolanrings.

9) Die Methanolysen des Ketaltosylats 3 verlaufen ebenfalls unter quantitativer Fragmentierung und vollständiger Öffnung des Dioxolanrings. Dabei bilden sich je nach den Reaktionsbedingungen Gemische von 1-Methyl-1-(β-hydroxy)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (17), 1-Methyl-1-methoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (11) und 1-Methyl-1-(β-methoxy)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (18) unterschiedlicher Zusammensetzung.

10) Analog führt die Umsetzung von 3 mit Lithiumbromid unter Fragmentierung und zusätzlicher Öffnung des Dioxolanrings zum 1-Methyl-1-(β-brom)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan.

11) Mit Alkalialkoholaten entstehen aus 3 unter Fragmentierung die Orthoester 16 und 19, in denen der Dioxolanring erhalten ist.

12) Aus diesen Ergebnissen läßt sich schließen, daß die Fragmentierungen von 3 über das Dioxleniumion 8 als Zwischenstufe verlaufen.

13) Die Methanolysen von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethyl-Ketal (20) und 1-Methyl-2-methoxy-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan (23) in Gegenwart von Natriummethylat verlaufen nur teilweise unter Fragmentierung. Ausgehend von 20 erhält man ein Gemisch aus 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-1-orthocarbonsäuretrimethylester (27) und 1-Methyl-2,2,4-trimethoxy-bicyclo(2.2.2)octan (28), aus 23 entsteht ein Gemisch aus 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-aldehyd-dimethylacetal (25) und 1-Methyl-2,4-dimethoxy-bicyclo(2.2.2)octan (29).

14) Bei der Reduktion von 20 und 23 mit $LiAlH_4$ werden analoge Ergebnisse beobachtet: Fragmentierungs- und Brückenkopfsubstitutionsprodukte entstehen nebeneinander im Verhältnis 2:1.

15) Dagegen tritt bei Reduktion und Methanolyse von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan keine Fragmentierung ein. Es findet ausschließlich Substitution am Brückenkopf zum Methyl-bicyclo(2.2.2)octan bzw. 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2) octan statt.

16) Je geringer die Beteiligung der Elektronenpaare eines Substituenten an C-2 des Systems wird, um so kleiner ist die Fragmentierungstendenz der entsprechenden Verbindungen.

17) Aus diesen Ergebnissen folgt, daß die Fragmentierungen des Ketaltosylats 3 und der Alkoxytosylate 20 und 23 über Alkoxoniumionen verlaufen, während die am Brückenkopf substituierten Produkte nur über ein Brückenkopfcarboniumion gebildet werden können, welches allerdings seinerseits noch zum Alkoxoniumion fragmentieren kann.

18) Die gute Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Methanolysen und der $LiAlH_4$-Reduktionen zeigt, daß auch letztere nach dem Prinzip einer Solvolyse vor sich gehen.

19) Die Reduktionen der 4-substituierten 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate 30a-e führen unter Umlagerung und überwiegender Eliminierung zu den 5-substituierten 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octenen-(2). Die Solvolysen dieser Verbindungen verlaufen unter quantitativer Umlagerung, wobei auch hier die Eliminierungsprodukte in den meisten Fällen überwiegen.

20) Mit zunehmend negativem induktiven Effekt an C-4 der Ausgangsverbindungen wird die Umlagerungstendenz kleiner.

21) Die Analogie der bei Solvolyse und Reduktionen erhaltenen Ergebnisse zeigt, daß auch bei der Reduktion von sekundären Tosylaten mit $LiAlH_4$ Carboniumionen als Zwischenstufen auftreten können.

22) 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30b) wurde mit verschiedenen Basen umgesetzt. Je nach der Art der Base und des Lösungsmittels verlaufen diese Reaktionen entweder ausschließlich unter Umlagerung und Eliminierung zum 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octen-(2)-ol-(5) (34b) oder zusätzlich unter Fragmentierung zum 4-Methyl-4-vinylcyclohexanon (38).

23) Das Verhältnis von Fragmentierungs- zu Umlagerungsprodukten wird im wesentlichen von der Bildungsgeschwindigkeit und der Polarität der sich an C-4 ausbildenden Sauerstoff-Metall-Bindung bestimmt.

Experimenteller Teil:

Allgemeines:

Infrarotspektren:

Die IR-Spektren wurden mit einem Beckmann IR-8 Infrarotspektrometer und mit einem Perkin Elmer Infrarotspektrometer Modell 21 aufgenommen. Als Lösungsmittel dienten Schwefelkohlenstoff und Tetrachlorkohlenstoff. In einigen Fällen erfolgte die Aufnahme als Film oder in Kaliumbromid. Die Daten sind in den Tabellen 17 bis 19, S. 140 bis 144 zusammengefaßt.

Kernresonanzspektren:

Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian-A-60-A Spektrometer in Tetrachlorkohlenstoff bzw. Schwefelkohlenstoff aufgenommen. Bei einzelnen Substanzen wurde Deuterochloroform oder Tetradeuteromethanol als Lösungsmittel verwendet. Als innerer Standard diente Tetramethylsilan. Auf die Angabe der temperatur- und konzentrationsabhängigen chemischen Verschiebung von Hydroxylprotonen wurde verzichtet. In diesen Fällen wurden die Proben mit Deuteriumoxid behandelt. Die Spektren sind in den Tabellen 11 bis 16, S. 131 bis 139 zusammengefaßt.

Massenspektren:

Die Massenspektren wurden an einem LKB 9000 Analyzer Unit Gaschromatograph Mass Spectrometer aufgenommen[+)]. Die verwendete Säule war 4 m lang und mit 15 % Äthylenglykolsuccinat auf Chromosorb PAW, 60-80 Mesh belegt. Die Arbeitstemperatur betrug 110°.

Gaschromatographie:

Die gaschromatographischen Analysen wurden mit einem F. und M. Research Chromatograph Modell 810 mit Flammenionisationsdetektor durchgeführt. Die verwendeten Säulen sowie die Analysenbedingungen sind in folgender Aufstellung zusammengefaßt:

[+)] Für Aufnahme und Diskussion der Spektren danke ich Herrn Prof. E. Bayer, Herrn Dr.W. Ebbinghausen, Herrn G.J. Nicholson sowie Herrn Dr.J. Heiß.

A) 2m Polyäthylenglykol 4000, 170°, 70 ccmN_2/Min.
B) 2m Polyäthylenglykol 4000, 220°, 120 ccmN_2/Min.
C) 5m Äthylenglykolsuccinat, 100°, 85ccmN_2/Min.
D) 4m Äthylenglykolsuccinat, 90°, 85ccmN_2/Min.
E) 4m Äthylenglykolsuccinat, 160°, 70ccmN_2/Min.
F) 6m Diglycerol, 120°, 85ccmN_2/Min.
G) 5m Äthylenglykolsuccinat, 110°, 85ccmN_2/Min.
H) 6m Diglycerol, Temperaturprogramm, 10°/Min., 70-145°, 40ccmN_2/Min.
I) 4m Äthylenglykolsuccinat, 110°, 70ccmN_2/Min.
K) 2m Polyäthylenglykol 20 000, 220°, 120ccmN_2/Min.
L) 2m Polyäthylenglykol 20 000, 180°, 70ccmN_2/Min.
M) 3.5m p-Trikresylphosphat, 120°, 70ccmN_2/Min.
N) 2m Polyäthylenglykol 4000, Temperaturprogramm 20°/Min., 150-220°, 70ccmN_2/Min.

Experimenteller Teil:

I. Darstellung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) (1)

1. 4-Methyl-4-acetyl-cyclohexanon

200 g 4-Methyl-4-acetyl-primelinsäure[14] werden bei Raumtemperatur in 600 ccm Acetanhydrid gelöst. Dann erhitzt man im Ölbad im Laufe von 6 Tagen auf 180° und destilliert gleichzeitig die gebildete Essigsäure sowie das überschüssige Acetanhydrid über eine 40 cm lange Füllkörperkolonne ab. Der Rückstand wird ohne Kolonne im Luftbad bei 170 Torr destilliert (Innentemperatur 195°-200°). Hierbei geht der größte Teil des Ketons unter starker CO_2-Entwicklung über. Nach dem Abklingen der Reaktion vermindert man den Druck allmählich auf 12 Torr, wobei noch ein weiterer Anteil Keton erhalten wird. Erneute Destillation i.Vak. liefert 103 g (72 %) 4-Methyl-4-acetyl-cyclohexanon, Sdp_{12}: 133-134°.

2. 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)

Durch Cyclisierung von 4-Methyl-4-acetyl-cyclohexanon mit 40 proz. wässriger KOH[15,16].

3. 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) (1)[11a,b,17]

20 g 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) werden in 66 ccm Pyridin gelöst, mit 26 g p-Toluolsulfochlorid versetzt und 8 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend gießt man auf Eiswasser. Der entstandene kristalline Niederschlag wird abgetrennt, mit Eiswasser pyridinfrei gewaschen, getrocknet und aus Äther/Petroläther (30-50°) umkristallisiert. Man erhält 26 g (58 %) 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) (1), Schmp. 93-94.5°.

II. Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) (1)

1. Mit Lithiumaluminiumhydrid[17]

a) mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Äther

5 g 1 trägt man in kleinen Anteilen vorsichtig in eine Suspension von 10 g $LiAlH_4$ in 200 ccm absol. Äther ein. Nach 2 Stdn. Rühren bei Raumtemperatur zersetzt man mit Wasser und trennt vom Niederschlag ab, der mit Äther ausgewaschen wird. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels ergibt die Destillation i.Vak. 2.0 g (83 %) gaschromatographisch (Bedingungen A) reines 1-Methyl-1-hydroxymethyl-4-methylencyclohexan (2), $Sdp._{10}$ 89-90°.

b) mit einer $LiAlH_4$-Suspension in Tetrahydrofuran

Zu einer Suspension von 10 g $LiAlH_4$ in 450 ccm absol. Tetrahydrofuran gibt man 5.0 g 1 in kleinen Anteilen und rührt 2 Stdn. bei Raumtemperatur. Nach der Zersetzung des $LiAlH_4$ mit Wasser zentrifugiert man vom Niederschlag ab und nimmt in Äther auf. Das Tetrahydrofuran wird durch Ausschütteln mit Wasser entfernt, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Man erhält 1.8 g (75 %) gaschromatographisch (Bedingungen A) reines 2.

c) in homogener Tetrahydrofuranlösung

Die Reduktion von 2.5 g 1 mit 125 ccm einer 0.5 m $LiAlH_4$-Lösung in Tetrahydrofuran[21] (2 Stdn. bei Raumtemperatur) liefert nach der unter b) beschriebenen Aufarbeitung 0.9 g (75 %) gaschromatographisch (Bedingungen A) reines 2.

2. Mit Natriumborhydrid[19]

0.7 g 1 in 90 ccm Methanol gelöst, tropft man unter Kühlung zu einer Lösung von 0.6 g $NaBH_4$ in 6 ccm Wasser und 30 ccm Methanol und rührt 24 Stdn. bei Raumtemperatur. Anschließend fügt man 300 ccm einer gesättigten Calciumchloridlösung hinzu und extrahiert mit Petroläther (30-50°). Man wäscht die organische Phase

mit Wasser neutral, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Die anschließende Destillation i.Vak. ergibt 0.3 g (95 %) eines Gemisches, Sdp.$_{11}$ 108°, das laut gaschromatographischer Analyse (Bedingungen A) aus 95 % 1-Methyl-1-formyl-4-methylencyclohexan (6) und 5 % 1-Methyl-1-hydroxymethyl-4-methylencyclohexan (2) besteht. Die zwei Komponenten wurden mit Hilfe der präparativen Gaschromatographie unter den angeführten Bedingungen in reiner Form abgetrennt.

Identifizierung von 6

Zum Strukturbeweis für 6 werden 0.1 g Substanz zu einer Suspension von 0.1 g $LiAlH_4$ in 20 ccm absol. Äther hinzugegeben und 2 Stdn. unter Rückfluß gehalten. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter II.1.a) beschrieben. Die Destillation i.Vak. liefert 0.09 g (90 %) gaschromatographisch (Bedingungen A) reines 1-Methyl-1-hydroxymethyl-4-methylencyclohexan (2), Sdp.$_{11}$ 91°. Dessen spektroskopische Daten sind identisch mit denen des authentischen Materials.

3. Mit Methylmagnesiumjodid

Zu einer Suspension von 1.4 g Magnesium in 50 ccm absol. Äther tropft man 8.5 g Methyljodid und hält so lange unter Rückfluß bis eine klare Lösung entstanden ist. Dann fügt man 4.1 g 1 hinzu und erwärmt 2 Stdn. zum Sieden. Anschließend zersetzt man mit Wasser und löst den entstandenen Niederschlag mit Ammoniumchloridlösung auf. Man extrahiert mit Äther, neutralisiert mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels liefert die Destillation i.Vak. 2.2 g (95 %) 1-Methyl-1-(α-hydroxy)-isopropyl-4-methylencyclohexan, Sdp.$_{11}$ 106-107°.

4. Mit Natriummethylat in Methanol

Zu einer Lösung von 0.5 g Natrium in 50 ccm absol. Methanol fügt man 1.0 g 1 und rührt 48 Stdn. bei 60°. Anschließend versetzt man sie mit 300 ccm gesättigter Calciumchloridlösung, extrahiert mit Petroläther (30-50°), wäscht mit Wasser neutral und trocknet

über Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ergibt die Destillation i.Vak. 0.4 g (80 %) 1-Methyl-1-methoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (11), $Sdp._{12}$ 92°.

5. Mit Natriumäthylat in Äthanol

Wie unter II.4. beschrieben setzt man 1.0 g 1 mit einer Lösung von 0.5 g Natrium in 50 ccm absol. Äthanol um und erhält nach der Aufarbeitung 0.45 g (75 %) 1-Methyl-1-äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (12), $Sdp._{12}$ 100°.

III. Darstellung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) (7)

0.85 g 1 werden über 0.1 g Platin in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran hydriert. Die Wasserstoffaufnahme beträgt 50 ccm (berechnet 53 ccm). Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator zieht man das Lösungsmittel bei Raumtemperatur i.Vak. ab. Das zurückgebliebene öl kristallisiert bei 0°. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther (30-50°)/Äther erhält man 0.7 g (82 %) 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) (7), Schmp. 59-60°.

IV. Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) (7)

1. Mit Lithiumaluminiumhydrid

0.5 g 7 läßt man 24 Stdn. bei Raumtemperatur mit einer Suspension von 0.4 g $LiAlH_4$ in 30 ccm absol. Äther reagieren. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter II.1.a) beschrieben. Man erhält nach der Destillation i.Vak. 0.15 g (62 %) 1-Methyl-1-hydroxymethyl-4-methylencyclohexan (2), $Sdp._{12}$ 95°.

2. Mit Kalium-tert.-butylat

Man bereitet unter Stickstoff eine Lösung von 1.2 g Kalium-tert.-butylat in 150 ccm absol. tert.-Butanol. Bei 30-40° tropft man eine Lösung von 7 in 20 ccm absol. tert.-Butanol hinzu und hält anschließend 24 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten gießt man auf Eiswasser und extrahiert mit Petroläther (30-50°). Man wäscht das tert.-Butanol mit Wasser aus, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Die Destillation i.Vak. ergibt 0.35 g (72 %) 1-Methyl-1-formyl-4-methylencyclohexan (6), $Sdp._{11}$ 106°. 6 ist sehr Säure empfindlich und läßt sich daher nicht sauer aufarbeiten.

V. Darstellung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (3)

1. 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (13)

Aus 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) mit Äthylenglykol in Benzol[17]. Ausbeute 86 %, $Sdp._{12}$ 146-147°, Schmp. 74.5-75° (aus Petroläther (30-50°)).

2. 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (3)

Aus 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal und p-Toluolsulfochlorid in Pyridin[17], Ausbeute 73 %, Schmp. 69.5-70° (aus Petroläther (30-50°)/Äther).

VI. Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (3)

1. Mit Lithiumaluminiumhydrid

a) Mit $LiAlH_4$-Suspension in siedendem Äther

Eine Suspension von 2.5 g $LiAlH_4$ in 100 ccm absol. Äther versetzt man mit einer Lösung von 5.0 g 3 in 60 ccm absol. Äther und kocht 24 Stdn. unter Rückfluß. Die unter II.1.b) beschriebene Aufarbeitung liefert 2.0 g (77.5 %) 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-aldehyd-äthylenacetal (4), $Sdp._{11}$ 105-106°.

b) Mit $LiAlH_4$-Suspension in Äther

Zu einer Suspension von 6.0 g $LiAlH_4$ in 100 ccm Äther gibt man in kleinen Anteilen 3.0 g 3. Man rührt 24 Stdn. bei Raumtemperatur, hydrolysiert mit Wasser und zentrifugiert den Niederschlag ab. Man trennt die Phasen, ätherт noch mehrmals aus und trocknet über Natriumsulfat. Die Destillation i.Vak. liefert 1.5 g (77 %) 4, $Sdp._{11}$ 105-106°. Die gaschromatographische Analyse (Bedingungen B) zeigt folgende Zusammensetzung: über 99 % 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-aldehydäthylenacetal (4) und Spuren 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal, die nur gaschromatographisch nachzuweisen sind.

c) Mit $LiAlH_4$-Suspension in Tetrahydrofuran

5.0 g 3 gibt man in kleinen Anteilen zu einer Suspension von 6.0 g $LiAlH_4$ in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran und rührt anschliessend 24 Stdn. bei Raumtemperatur, Die unter II.1.b) angegebene Aufarbeitung liefert 1.5 g Rohprodukt der Zusammensetzung 18 % 4 und 82 % 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (13) (gaschromatographisch, Bedingungen B).

d) in homogener Ätherlösung

2.0 g 3 fügt man zu 100 ccm einer homogenen o.5 m $LiAlH_4$ Lösung[21] in Äther, rührt 24 Stdn. bei Raumtemperatur und arbeitet auf wie unter II.1.a) beschrieben. Man erhält 0.8 g Rohprodukt mit folgender Zusammensetzung 85 % 4 und 15 % 13.(gaschromatographisch, Bedingungen B).

e) in homogener Tetrahydrofuranlösung

2.5 g 3 gibt man zu 125 ccm einer homogenen o.5 m $LiAlH_4$-Lösung in Tetrahydrofuran und arbeitet wie unter II.1.b) auf. Man erhält nach der Destillation 0.9 g Produkt, bestehend aus 4 % 4, 95 % 13 sowie Spuren 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (10), (gaschromatographisch, Bedingungen B).

f) mit $LiAlH_4$-Suspension in siedendem Tetrahydrofuran

3.0 g 3 kocht man mit einer Suspension von 4.0 g $LiAlH_4$ in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran 24 Stdn. unter Rückfluß. Die Aufarbeitung wie unter II.1.b) beschrieben ergibt 1.o g Produkt. Gaschromatographische Analyse (Bedingungen B): über 99 % 4 und Spuren 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (13), die nur gaschromatographisch nachweisbar sind.

g) in siedender, homogener Tetrahydrofuranlösung

2.5 g 3 löst man in 125 ccm einer homogenen 0.5 m $LiAlH_4$-Lösung in Tetrahydrofuran, kocht 24 Stdn. unter Rückfluß und arbeitet auf wie unter II.1.b) beschrieben. Man erhält 0.8 g Produkt, das aus 19 % 4, 75 % 13 und 6% 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (10), (gaschromatographisch, Bedingungen B).

2. Mit Aluminiumhydrid

Zu 250 ccm einer ätherischen Aluminiumhydridlösung[21] gibt man 1.0 g 3 und rührt 24 Stdn. bei Raumtemperatur. Anschließend hydrolysiert man mit 5n Natronlauge, extrahiert mit Äther, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel ab. Man erhält 0.45 g Rohprodukt, bestehend aus 50 % 4 und 50 % 1-Methyl-1-(β-hydroxy)äthoxymethyl-4-methylencyclohexan (14) (NMR-spektroskopisch mit Hilfe der Integrationsstufen für die Signale der exo-Methylengruppen von 4 und 14 und der $-CH_2-O-C-$Gruppe von 14).

3. Mit Methylmagnesiumjodid

3.5 g 3, in 20 ccm absol. Äther gelöst, tropft man zu einer Lösung von 0.7 g Magnesium und 6.0 g Methyljodid in 15 ccm absol. Äther. Man hält eine Stunde unter Rückfluß, gießt die Lösung nach dem Erkalten auf Eiswasser und fügt gesättigte Ammoniumchlorid=lösung bis zur Auflösung des Niederschlags hinzu. Anschließend extrahiert man mit Äther, neutralisiert mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels liefert die Destillation i.Vak. 1.9 g (87 %) 2-Methyl-2-(1-Methyl-4-methy=len)cyclohexyl-dioxolan (15), $Sdp._{12}$ 111°. Bei der Gaschromatogra=phie (Bedingungen B) isomerisiert die Substanz quantitativ zu 2-Methyl-2-(1,4-Dimethyl)cyclohexen-(3)-yl-dioxolan.

4. Mit Lithiumborhydrid

Zu einer Suspension von 1.0 g $LiBH_4$ (unter Stickstoff ab=wiegen, da an der Luft Entzündungsgefahr besteht+)) in 100 ccm absol. Isopropanol fügt man 1.0 g 3 und rührt die Mischung unter Stickstoff 24 Stdn. bei 60°. Nach dem Erkalten zersetzt man unter Stickstoff mit Wasser. Man extrahiert mit Petroläther (30-50°), wäscht die organische Phase mit Wasser neutral, trocknet über Natriumsulfat und engt das Lösungsmittel ein. Die Destillation i.Vak. ergibt 0.5 g (77 %) reines 4 (gaschromatographisch, Be=dingungen A), $Sdp._{12}$ 105°.

5. Mit Natriumborhydrid

a) in Isopropanol

1.0 g 3 gibt man zu einer Suspension von 1.0 g $NaBH_4$ in 80 ccm absol. Isopropanol und rührt 24 Stdn. bei 60°. Nach dem Erkalten arbeitet man auf wie unter VI.4. beschrieben. Man erhält 0.5 g (77 %) (gaschromatographisch, Bedingungen A) 4, $Sdp._{13}$ 106°.

+) Lit.[18a], S. 36.

b) in Äthanol/Wasser

1.0 g 3 fügt man zu einer Lösung von 1.0 g $NaBH_4$ in 90 ccm Äthanol 9 ccm Wasser und rührt 24 Stdn. bei 60°. Anschließend gibt man 300 ccm gesättigte Calciumchloridlösung hinzu, extrahiert mit Petroläther (30-50°), wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Die Destillation i.Vak. ergibt 0.45 g (69 %) gaschromatographisch (Bedingungen A) reines 4, $Sdp._{12}$ 106°.

c) in Wasser

1.0 g 3 suspendiert man in einer Lösung von 1.0 g $NaBH_4$ in 100 ccm Wasser. In die warme Suspension gibt man einige Tropfen Methanol um das Tosylat aufzulösen. Man hält 24 Stdn. bei 60°. Nach dem Erkalten filtriert man vom ausgefallenen Ausgangsprodukt (0.8 g), extrahiert mit Petroläther (30-50°), wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Das Rohprodukt besteht laut gaschromatographischer Analyse (Bedingungen A) aus reinem 4.

d) in 96 proz. Äthanol

1.0 g 3 gibt man zu einer Lösung von 1.0 g $NaBH_4$ in 100 ccm 96 % Äthanol und hält 24 Stdn. bei 60°. Das nach der Aufarbeitung wie unter VI.4.b) erhaltene Rohprodukt besteht aus 70 % 4 und 30 % 2-Äthoxy-2-(1-Methyl-4-methylen)cyclohexyl-dioxolan (16) (NMR-spektroskopisch mit Hilfe der Integrationsstufen für die Signale des Acetalprotons von 4 und der exo-Methylengruppen von 4 und 16).

e) in 10 proz. wässrigem Methanol

1.0 g 3 werden zu einer Lösung von 1.0 g $NaBH_4$ in 5 ccm Methanol und 45 ccm Wasser hinzugegeben und 24 Stdn. bei 60° gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter VI.4.b) angegeben. Man erhält 0.4 g eines Gemisches aus 40 % 1-Methyl-4-methylencyclohexyl-(1)-aldehyd-äthylenacetal (4) und 60 % 1-Methyl-1-(β-hydroxyäthoxycarbonyl-4-methylen-cyclohexan (17) (gaschromatographisch, Bedingungen B).

f) in 80 proz. wässrigem Methanol

1.0 g 3 gibt man zu einer Lösung von 1.0 g $NaBH_4$ in 30 ccm Methanol und 6 ccm Wasser und hält 24 Stdn. bei 60°. Die Aufarbeitung wird durchgeführt wie unter VI.4.b) beschrieben. Man isoliert 0.4 g (80 %) gaschromatographisch (Bedingungen B) reines 17.

Identifizierung von 17

0.5 g 17 werden zu einer Suspension von 0.5 g $LiAlH_4$ in 30 ccm absol. Äther hinzugegeben und 24 Stdn. unter Rückfluß gehalten. Aufarbeitung wie unter II.1.a) beschrieben. Man erhält 0.26 g (70 %) reines 2.

6. Methanolysen

a) in wässrigem Methanol in Gegenwart von Calciumcarbonat

1.0 g 3 gibt man zu einer Suspension von 1.0 g Calciumcarbonat in 100 ccm Methanol und rührt 24 Stdn. bei 60°. Nach dem Erkalten extrahiert man mit Petroläther (30-50°), wäscht die organische Phase mit Wasser aus, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Man erhält 0.4 g (80 %) Rohprodukt, $Sdp._{13}$ 152°, das aus 1-Methyl-1-(β-hydroxy)äthoxycarbonyl-4-methylen-cyclohexan (17) sowie Spuren 1-Methyl-1-methoxycarbonyl-4-methylen-cyclohexan (11) besteht (gaschromatographisch, Bedingungen B).

b) in absol. Methanol mit wasserfreiem Calciumcarbonat

1.0 g 3 fügt man zu einer Suspension von 1.0 g wasserfreiem Calciumcarbonat in 100 ccm absol. Methanol und hält 24 Stdn. bei 60°. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter VI.6.a) beschrieben. Man isoliert 0.42 g Rohprodukt, das sich nach gaschromatographischer Analyse (Bedingungen B) aus 2 % 11, 12 % 1-Methyl-1-(β-methoxy) äthoxycarbonyl-4-methylen-cyclohexan 18 und 86 % 17 zusammensetzt.

c) in absol. Methanol in Gegenwart von Pyridin

1.0 g 3 werden zu einer Lösung von 100 ccm absol. Methanol und 1.0 g absol.Pyridin hinzugegeben und 24 Stdn. bei 60° gehalten. Die unter VI.6.a) beschriebene Aufarbeitung führt zu 0.4 g eines Gemisches, das laut Gaschromatographie (Bedingungen B) aus 53 % 11, 33 % 18 sowie 14 % 17 besteht.

7. Mit Alkalihydroxyden in absol. Methanol

Allgemeine Vorschrift:

Eine Lösung von 3.0 g 3 in 60 ccm absol. Methanol gibt man zu einer Lösung von 4 Äquivalenten des entsprechenden Alkalihydroxyds (0.82 g LiOH, 1.40 g NaOH, 1.90 g KOH) in 100 ccm absol. Methanol und erwärmt auf 60°. Nach 24 Stdn. wird die Hälfte der Lösung abgenommen und aufgearbeitet. Die andere Hälfte läßt man noch weitere 24 Stdn. reagieren. Die Aufarbeitung wird so durchgeführt wie bei VI.6.a) beschrieben. Die quantitative Analyse der Reaktionsgemische wird mit Hilfe der NMR-Spektroskopie vorgenommen, und zwar anhand der Integrationsstufen für die Methylgruppen von 19 und 17, da die Komponente 19 sich unter den Bedingungen der Gaschromatographie zum Teil zersetzt. (Alle Proben enthalten laut Gaschromatographie (Bedingungen B) Spuren von 11).

a) mit Lithiumhydroxyd
nach 24 Stdn. Reaktionsdauer:

0.60 g Gemisch, $Sdp._{13}$ 133-135°, bestehend aus 72 % 2-Methoxy-2-(1-Methyl-4-methylen)cyclohexyl-dioxolan (19) und 28 % (17).
nach 48 Stdn. Reaktionsdauer:
0.55 g $Sdp._{13}$ 133-135°, mit folgender Zusammensetzung: 77 % 19, 23 % 17.

b) mit Natriumhydroxyd
nach 24 Stdn. Reaktionsdauer:

0.65 g $Sdp._{13}$ 133-135° mit 80 % 19 und 20 % 17.
nach 48 Stdn. Reaktionsdauer:
0.60 g $Sdp._{13}$ 133-135°, bestehend aus 80 % 19 und 20 % 17.

c) mit Kaliumhydroxyd
nach 24 Stdn. Reaktionsdauer:
0.60 g, $Sdp._{13}$ 133-135°, 79 % 19 und 21 % 17.
nach 48 Stdn. Reaktionsdauer:
0.55 g, $Sdp._{13}$ 133-135°, bestehend aus 90 % 19 und 10 % 17.

d) mit Natriumhydroxyd in 96 proz. Äthanol

Zu einer Lösung von 1.0 g Natriumhydroxyd in 100 ccm 96 proz. Äthanol gibt man 1.0 g 3 und hält 48 Stdn. bei 60°. Nach der Aufarbeitung wie unter VI.6.a) beschrieben erhält man 0.65 g (70 %) eines Gemisches, das aus 17 sowie Spuren 12 besteht (gaschromatographisch, Bedingungen B).

8. Mit Natriummethylat in Methanol

1.0 g 3 gibt man zu einer Lösung von 0.5 g Natrium in 50 ccm absol. Methanol und hält 48 Stdn. bei 60°. Anschließend engt man die Lösung i.Vak. ein und versetzt mit 300 ccm absol. Petroläther (30-50°). Man filtriert vom Niederschlag ab und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand kristallisiert. Man isoliert 0.45 g (75 %) 2-Methoxy-2-(1-Methyl-4-methylen)cyclohexyl-dioxolan (19), Schmp. 48-50° (Petroläther (30-50°)). Unter den gaschromatographischen Bedingungen B erfolgt Zersetzung zu 60 % 17, 40 % 19 bleiben unverändert.

Behandlung von 19 mit Kaliumhydroxyd in absol. Methanol:
Die Behandlung von 0.7 g 19 mit 1.0 g Kaliumhydroxyd in 100 ccm absol. Methanol liefert nach 48 Stdn. bei 60° 0.6 g (85 %) unverändertes 19 zurück.

9. Mit Natriumäthylat in Äthanol

Zu einer Lösung von 0.5 g Natrium in 50 ccm absol. Äthanol fügt man 1.0 g 3 und hält 48 Stdn. bei 60°. Nach dem Erkalten arbeitet man wie unter VI.8 beschrieben und erhält 0.5 g (70 %) 2-Äthoxy-2-(1-Methyl-4-methylen)cyclohexyl-dioxolan (16).

10. Mit Lithium- und Tetrabutylammonium-bromiden

a) mit Lithiumbromid und Tri-n-butylphosphinoxyd in Benzol

Zu einer Lösung von 0.25 g wasserfreiem Lithiumbromid, 0.62 g Tri-n-butylphosphinoxyd in 60 ccm absol. Benzol gibt man 1.0 g 3 und hält 1 Woche bei 80° unter Stickstoff. Anschließend zieht man das Benzol ab und trennt das Reaktionsprodukt vom

Tri-n-butyl-phosphinoxyd durch zweimalige Hochvakuumdestillation. Man erhält 0.37 g (50 %) 1-Methyl-1-(β-brom)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan, $Sdp._{0.4}$ 145°. Bei der Elementaranalyse eines noch mit Tri-n-butyl-phosphinoxyd verunreinigten Produkts wurde ein Gehalt an Brom von 27.76 % gefunden (berechnet 30.60 %).

b) mit Lithiumbromid, Tri-n-butyl-phosphinoxyd und Tetrahydrofuran in Benzol

Man gibt 1.0 g 3 zu einer Lösung von 0.50 g wasserfreiem Lithiumbromid, 1.24 g Tri-n-butylphosphinoxyd, 1.0 g absol. THF in 60 ccm absol. Benzol und kocht 1 Woche unter Rückfluß. Die Aufarbeitung ist die gleiche wie unter VI.8.a) beschrieben. Man isoliert 0.4 g (54 %) 1-Methyl-1-(β-brom)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan, $Sdp._{0.3}$ 142°

Identifizierung von 1-Methyl-1-(β-Brom)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan

0.5 g Produkt gibt man zu einer Suspension von 0.5 g $LiAlH_4$ in 30 ccm absol. Äther und hält 24 Stdn. unter Rückfluß. Die Aufarbeitung erfolgt analog unter II.1.a) beschrieben. Man isoliert 0.2 g 1-Methyl-1-hydroxymethyl-4-methylencyclohexan (2).

c) mit Tetrabutylammoniumbromid in Xylol

Zu einer Lösung von 1.5 g Tetrabutylammoniumbromid in 150 ccm absol. Xylol fügt man 1.0 g 3 und erhitzt zwei Wochen auf 160°. Anschließend zieht man das Xylol i.Vak. ab, nimmt in absol. Äther auf, filtriert und engt wieder ein. Der Rückstand (0.4 g) wird i.Vak. destilliert, $Sdp._{12}$ 170-180°. Durch präparative Gaschromatographie (Bedingungen B) trennt man eine Mischung aus 90 % 1,4-Dimethyl-1-(β-brom)äthoxycarbonyl-cyclohexen-(3) und 10 % 1-Methyl-1-(β-brom)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan von aromatischen Begleitstoffen. Die Bestimmung der %-Zahlen wird mit Hilfe der NMR-Spektroskopie vorgenommen (anhand der Integrationsstufen für die exo-Methylengruppe der einen Komponente und für das Vinylproton der anderen).

11. Darstellung der Vergleichspräparate

a) 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (10)

0.8 g 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)[11a,23] werden in Benzol gelöst, mit 0.4 g Äthylenglykol und einer Spatelspitze p-Toluol-sulfonsäure versetzt und unter Zwischenschaltung eines Wasserabscheiders solange erhitzt, bis 0.1 ccm Wasser abgeschieden sind. Man wäscht die Benzollösung neutral und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels liefert die Destillation i.Vak. 0.7 g (70 %) 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-äthylenketal (10), $Sdp._{12}$:96°.

b) 1-Methyl-1-(β-hydroxy)äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (17)

1.0 g 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) (1) in 10 ccm absol. Benzol gelöst, fügt man zu einer Lösung von 1.0 g Natrium in 80 ccm Äthylenglykol und rührt eine Woche bei Raumtemperatur. Anschließend nimmt man in 300 ccm Wasser auf und extrahiert mit Äther. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 0.5 g (83 %) 1-Methyl-1-(β-hydroxy)-äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (17), $Sdp._{12}$:150°.

c) 1-Methyl-1-(β-methoxy)-äthoxycarbonyl-4-methylen-cyclohexan (18)

Man löst 1.0 g Natrium in 60 ccm absol. Äthylenglykolmonomethyläther. Die Lösung wird i.Vak. eingedampft. Der dunkelbraune Rückstand wird solange portionsweise mit absol. Äther ausgewaschen, bis er weiß geworden ist. Zu der ätherischen Suspension fügt man 1.0 g 1 und hält 48 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend filtriert man ab und engt ein. Man erhält 0.5 g (72 %) 1-Methyl-1-(β-methoxy)-äthoxycarbonyl-4-methylencyclohexan (18).

d) 1-Methyl-1-(β-hydroxy)-äthoxymethyl-4-methylencyclohexan (14)

Zu einer Suspension von 1.0 g $LiAlH_4$ in 100 ccm absol. Äther gibt man allmählich 4.0 g Aluminiumtrichlorid[34]. Anschließend fügt man 1.0 g 3 hinzu und hält die Mischung 24 Stdn. bei Raumtemperatur. Die Aufarbeitung erfolgt analog zu VI.2. Man erhält 0.4 g (75 %) 1-Methyl-1-(β-hydroxy)äthoxymethyl-4-methylencyclohexan (14).

VII. Darstellung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethyl-ketal (20)

3.0 g 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) (1) löst man in 60 ccm absol. Methanol, versetzt die Lösung mit 6.0 g Orthoameisensäuretrimethylester und 4 Tropfen konz. Schwefelsäure und rührt 4 Stdn. bei Raumtemperatur. Anschließend neutralisiert man mit verd. Natriummethylatlösung, engt sie ein, Fügt 200 ccm absol. Äther hinzu, filtriert vom Niederschlag ab und engt wiederum ein. Nach Umkristallisation aus Petroläther (30-50°) erhält man 2.7 g (66 %) 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal (20), Schmp. 54-56°.

VIII. Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal (20)

1. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

a) mit $LiAlH_4$-Suspension in Äther

3.0 g 20 gibt man zu einer Suspension von 2.0 g $LiAlH_4$ in 100 ccm absol. Äther und kocht 24 Stdn. unter Rückfluß. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter II.1.a) beschrieben. Man erhält 1.5 g (94 %) eines Gemisches, das aus 5 % 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-aldehyd-dimethylacetal (25), 59 % 1-Methyl-1-methoxymethyl-4-methylen-cyclohexan (24) und 36 % 1-Methyl-2-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (26) besteht. Diese Mischung wurde mittels präparativer Gaschromatographie in die einzelnen Komponenten getrennt: Zuerst wurde 25 unter Bedingungen A von 24 und 26 getrennt, welche unter diesen Bedingungen gleiche retentionszeiten besitzen. Die Trennung von 24 und 26 gelingt dagegen unter den Bedingungen C.

b) mit $LiAlH_4$-Suspension in Tetrahydrofuran

2.0 g 20 fügt man zu einer Suspension von 1.3 g $LiAlH_4$ in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran und hält 24 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend zersetzt man mit absol. Methanol, trennt vom Nieder-

schlag ab und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird aus absol. Petroläther (30-50°) umkristallisiert. Man erhält 0.9 g (80 %) 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal (21), Schmp. 67-69°. Wird die Zersetzung mit Wasser vorgenommen, so erhält man nur 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2).

2. Umsetzung mit Natriummethylat in Methanol

1.0 g 20 fügt man zu einer Lösung von 0.6 g Natrium in 60 ccm absol. Methanol und erwärmt eine Woche auf 60°. Die Aufarbeitung wie unter II.4. liefert 0.5 g (83 %) eines Gemisches aus 78 % 1-Methyl-4-methylencyclohexyl-1-orthocarbonsäureester (27) und 22 % 1-Methyl-2,2,4-trimethoxy-bicyclo(2.2.2)octan (28) (NMR-spektroskopisch durch Auswertung der Integrationsstufen der verschiedenen Methoxygruppen von 27 und 28). Die Produkte sind unter den Bedingungen der Gaschromatographie nicht stabil.

Identifizierung der Reaktionsprodukte

Das Rohprodukt wird in 100 ccm verd. HCl gelöst und 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Äther extrahiert, mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Gemisch besteht aus 78 % 11 und 22 % 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2). Die zwei Komponenten wurden mittels präparativer Gaschromatographie (Bedingungen L) isoliert, und mit Hilfe von Vergleichspräparaten auf spektroskopischem Weg identifiziert.
Erhitzt man das Rohprodukt in einer abgeschmolzenen Pyrex-Ampulle 15 Min. auf 240°, dann zeigt das NMR-Spektrum des entstandenen Gemisches eine Zusammensetzung von 78 % 11 und 22 % unverändertem 28.

3. Vergleichspräparate

a) 1-Methyl-4-methylen-cyclohexyl-(1)-aldehyd-dimethylacetal (25)

0.9 g eines Gemisches aus 90 % 1-Methyl-1-formyl-4-methylencyclohexan (6) und 10 % 1-Methyl-1-hydroxymethyl-4-methylencyclohexan (2) (durch Reduktion von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)

octanon-(2) mit $NaBH_4$) werden in 20 ccm absol. Methanol gelöst, mit 1.3 g Orthoameisensäuretrimethylester sowie 2 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 4½ Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter VII beschrieben, Das Rohprodukt besteht aus 90 % 25 und 20 % 2 und wird mittels präparativer Gaschromatographie (Bedingungen A) getrennt.

b) 1-Methyl-1-methoxymethyl-4-methylencyclohexan (24)

0.5 g 1-Methyl-1-hydroxymethyl-4-methylen-cyclohexan (2) löst man in 20 ccm absol. Äther auf. Man fügt 5 Tropfen Bortrifluoridätherat hinzu und kühlt auf 0° ab. Dann tropft man 20 ccm ätherische Diazomethanlösung hinzu.[48] Anschließend neutralisiert man mit Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Zur Abtrennung von unumgesetztem 2 führt man eine Säulenchromatographie über neutralem Aluminiumoxyd (Elutionsmittel: Petroläther 30-50°) durch und erhält 0.3 g (54 %) 24.

c) 1-Methyl-2-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (26)

Auf die gleiche Weise erhält man aus 0.5 g 1-Methyl-bicyclo (2.2.2)octanol-(2) 0.25 g (45 %) 26.

d) 1-Methyl-2,2,4-trimethoxy-bicyclo(2.2.2)octan (28)

1.0 g 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) gibt man zu einer Lösung von 2.0 g Orthoameisensäuretrimethylester und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure in 20 ccm absol. Methanol und rührt 4 Stdn. bei Raumtemperatur. Die Aufarbeitung wie unter VII. liefert 0.8 g (75 %) 28. (Bei der Vakuumdestillation findet Zersetzung statt).

IX. Darstellung von 1-Methyl-4-tosyloxy-2-methoxy-bicyclo(2.2.2) octan (23)

1. 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal (21)

10 g 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) gibt man zu einer Lösung von 14.0 g Ortho-ameisensäuretrimethylester in 60 ccm absol. Methanol und 10 Tropfen konz. Schwefelsäure und rührt 4 Stdn. bei Raumtemperatur. Aufarbeitung wie unter VII. beschrieben. Man erhält 9.0 g (82 %) 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal (21), Schmp. 68-70° (aus Petroläther (30-50°)).

2. 1-Methyl-4-hydroxy-2-methoxy-bicyclo(2.2.2)octen-(2)

5.0 g 21 werden unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stdn. auf 200° erhitzt, wobei Methanol abdestilliert. Nach dem Abkühlen kristallisiert man den Rückstand aus Petroläther (30-50°) um, und erhält 3.0 g (72 %) 1-Methyl-4-hydroxy-2-methoxy-bicyclo(2.2.2)octen-(2), Schmp. 72-74°.

3. 1-Methyl-4-hydroxy-2-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (22)

a) aus 1-Methyl-4-hydroxy-2-methoxy-bicyclo(2.2.2)octen-(2)

1.0 g 1-Methyl-4-hydroxy-2-methoxy-bicyclo(2.2.2)octen-(2) werden über Palladium in absol. Tetrahydrofuran hydriert: Man filtriert vom Katalysator ab und engt die Lösung ein. Die Destillation i.Vak. ergibt 0.8 g (78 %) 1-Methyl-4-hydroxy-2-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (22), $Sdp._{11}$ 113-115°. Je nach Reinheit der Ausgangsverbindung kann das Hydrierungsprodukt etwas 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) enthalten. Die beiden Komponenten können dann durch Säulenchromatographie über neutrales Aluminiumoxyd getrennt werden (Elutionsmittel: Petroläther (30-50°)).

b) aus 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dimethylketal (21)

Zu einer Suspension von 0.5 g $LiAlH_4$ in 50 ccm absol. Äther gibt man 1.8 g Aluminiumtrichlorid.[34] Anschließend tropft man eine Lösung von 2.0 g 21 in 70 ccm absol. Äther hinzu und rührt 24 Stdn. bei Raumtemperatur. Die Aufarbeitung wie unter VI.2 beschrieben liefert 1.6 g (94 %) reines 22.

4. 1-Methyl-4-tosyloxy-2-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (23)

1.0 g 22 in 50 ccm Pyridin versetzt man mit 1.3 g p-Toluolsulfochlorid und läßt eine Woche bei Raumtemperatur stehen. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter I.3. beschrieben. Man erhält 1.3 g (76 %) 23, Schmp. 55.5-56,5° (aus Petroläther (30-50°)).

X. Fragmentierung von 1-Methyl-4-tosyloxy-2-methoxy-bicyclo(2.2.2) octan (23)

1. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

a) mit $LiAlH_4$-Suspension in Äther

2.0 g 23 fügt man zu einer Suspension von 1.0 g $LiAlH_4$ in 100 ccm absol. Äther und kocht 24 Stdn. unter Rückfluß. Die Aufarbeitung wie unter II.1.a) ergibt 0.9 g eines Gemisches, das laut Gaschromatographie (Bedingungen D) aus 69 % 24 und 31 % 26 besteht.

b) mit $LiAlH_4$-Suspension in Tetrahydrofuran

2.0 g 23 gibt man zu einer Suspension von 1.0 g $LiAlH_4$ in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran. Man hält 24 Stdn. unter Rückfluß. Aufarbeitung wie oben. Man erhält 0.85 g Produkt, das aus 9 % 24, 1 % 26 und 90 % 22 besteht. Wie auf Seite 105 erläutert wird die präparative Gaschromatographie unter Bedingungen A und C vorgenommen.

2. Umsetzungen mit Natriummethylat in Methanol

1.0 g 23 gibt man zu einer Lösung von 0.6 g Natrium in 60 ccm absol. Methanol und rührt eine Woche bei 60°. Die Aufarbeitung wie unter II.4.ergibt 0.5 g (89 %) eines Gemisches aus 75 % 25 und 25 % 1-Methyl-2,4-dimethoxy-bicyclo(2.2.2)octan (29) (NMR-spektroskopisch mit Hilfe der Integrationsstufen der Methoxygruppen von 25 und 29).

Identifzierung der Reaktionsprodukte

Das Rohprodukt wird in 5.0 ccm Äthanol gelöst und mit 5.0 ccm einer schwefelsauren 10 proz. 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung versetzt. Man hält eine Std. unter Rückfluß und filtriert den Niederschlag ab, Schmp. 147-148° (aus Äthanol). Das aus 1-Methyl-1-formyl-4-methylencyclohexan (6) dargestellte 2.4-Dinitrophenylhydrazon besitzt einen Schmp. 146-147° (aus Äthanol) (keine Depression bei Mischschmp.). Die NMR-Spektren der beiden Derivate sind identisch.

Das Filtrat dieser Umsetzung wird über 5.0 g saures Aluminiumoxyd (Elutionsmittel: Äther/Petroläther (30-50°)) chromatographiert, um vom überschüssigen 2,4-Dinitrophenylhydrazin zu trennen. Das aus dem Eluat isolierte Produkt ist laut NMR- und IR-Spektrum mit dem synthetisch erhaltenen 1-Methyl-2,4-dimethoxy-bicyclo(2.2.2)octan (29) identisch(s.u.).

3. Darstellung von 1-Methyl-2,4-dimethoxy-bicyclo(2.2.2)octan (29)

1.0 g 1-Methyl-2-hydroxy-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan[47] wird in 10 ccm absol. Äther gelöst. Man versetzt mit 2 Tropfen Bortri=fluoridätherat und tropft unter Kühlung 20 ccm ätherische Diazo=methanlösung hinzu.[48] Anschließend neutralisiert man mit Natrium=hydrogencarbonatlösung, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird über 15,0 g Aluminiumoxyd chromatographiert (Elutionsmittel: Petroläther (30-50°)). Man er=hält 0.7 g (66 %) reines 29.

XI. Darstellung 4-substituierter 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate

1. 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30b)

a) 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octan-diol-(2,4)[3d]

10.0 g 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) in 100 ccm absol. Äther tropft man langsam zu einer Suspension von 5.0 g $LiAlH_4$ in 200 ccm absol. Äther und kocht 2 Stdn. unter Rückfluß. Man hydrolysiert mit Eiswasser, trennt vom Niederschlag ab und extrahiert diesen anschließend im Perforator mit Äther. Die ver=einigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. nach dem Abziehen des Lösungsmittels kristallisiert man den Rück=stand aus Äther um. Man erhält 9.0 g (90 %) 1-Methyl-bicyclo(2.2.2) octan-diol-(2,4), Schmp. 141-142°.

b) 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30b)

1.0 g 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octandiol-(2,4) in 3.5 ccm Pyridin versetzt man unter Eiskühlung mit 1.5 g p-Toluolsulfochlorid und läßt 12 Stdn. bei 0° reagieren. Die Aufarbeitung wie unter I.3. liefert 1.5 g (75 %) 30b, Schmp. 64.5-66° (Aus Äther/Petroläther (30-50°)).

2. 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30c)

a) 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)

Nach JULIA[3d] aus 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) mit Essigsäureanhydrid und Bortrifluorid.

b) 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2)

Aus 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) mit Natrium=borhydrid in Methanol[3d].

c) 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30c)

4.0 g 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) in 15 ccm Pyridin gelöst, läßt man 48 Stdn. bei 0° mit 6.0 g p-Toluolsulfo=chlorid reagieren. Die Aufarbeitung wie unter I.3. ergibt 5.6 g (80 %) 30c, Schmp. 95-96° (aus Petroläther (30-50°)).

3. Darstellung von 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30d)

a) 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)

Nach MORITA aus 1-Methoxy-4-methyl-4-(α-methoxy)vinyl-cyclo=hexen-(1) und Bortrifluoridätherat[47] sowie aus 4-Methyl-4-acetyl-cyclohexanon mit Orthoameisensäuretrimethylester, absol. Methanol und Chlorwasserstoff[47].

b) 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2)

Nach der von MORITA[47b] beschriebenen Vorschrift erhält man aus 5.0 g 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) mit 3.0 g $LiAlH_4$ in 150 ccm absol. Äther, 4.5 g (95 %) 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2), $Sdp._{12}$ 129-130° (Lit.[47] $Sdp._4$ 118.5°).

c) 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30d)

8.0 g 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2), in 30 ccm Pyridin gelöst, läßt man mit 9.0 g p-Toluolsulfochlorid 24 Stdn. bei 0° reagieren. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter I.3.beschrieben. Man erhält 12.0 g (75 %) 30d, Schmp. 81-82° aus (Äther/Petroläther (30-50°)).

4. 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30e)

a) 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)

Nach der Vorschrift von MORITA[59] erhält man aus 20.0 g 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) und 45.0 g Thionylchlorid 4.0 g (18 %) 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octanon-(2), Schmp. 64-66° (Lit.[59] Schmp. 59.5-60.0°).

b) 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octanol-(2)

Zu einer Suspension von 3.0 g $LiAlH_4$ in 250 ccm absol. Äther gibt man 1.0 g 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) und läßt 2 Stdn. bei Raumtemperatur reagieren. Die Aufarbeitung führt man so durch wie unter II.1.a) beschrieben. Man erhält 0.8 g (80 %) 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octanol-(2), Schmp. 85-87° (nach Sublimation i.Vak.). p-Nitrobenzoat: mit p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin. Schmp. 118-119° (aus Äthanol).

c) 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30e)

2.0 g 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) in 7.0 ccm Pyridin versetzt man mit 3.0 g p-Toluolsulfochlorid und läßt 2 Tage bei 0° stehen. Man arbeitet analog auf wie unter I.3. beschrieben und erhält 2.5 g (67 %) 30e, Schmp. 79.5-80.5° (aus Petroläther (30-50°)).

5. 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30a)

Aus 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octanol-(2)[11a,23] mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin, Schmp. 43°[11a,23].

XII. Reaktionen 4-substituierter 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate

1. Solvolysen

a) Hydrolysen

a a) allgemeine Vorschrift

Wo nicht anders vermerkt, löst man 1.0 g Tosylat in 80 ccm Aceton-Wasser Gemisch (1:4), versetzt mit 1.0 g Calciumcarbonat und rührt 24 Stdn. bei 60°. Nach Filtration fügt man 250 ccm einer gesättigten Calciumchloridlösung hinzu, nimmt das Reaktionsprodukt in Petroläther (30-50°) auf, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab.

ab) 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30b)

1.0 g 30b liefern 0.3 g (66 %) Rohprodukt, $Sdp._{11}$ 93°, bestehend aus 93 % 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octen-(2)-ol-(5) (34b) und 7 % 2-Methylen-bicyclo(3.2.1)octanol-(5) (35b) (gaschromatographisch, Bedingungen E). Das IR-Spektrum zeigt nur die Banden von 34b.

ac) 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30c)

2.0 g 30c ergeben mit 2.0 g Calciumcarbonat in 175 ccm Aceton-Wasser (1:4) 0.6 g (65 %) Rohprodukt, $Sdp._{12}$ 82°, mit der Zusammensetzung 91 % 2-Methyl-5-acetoxy-bicyclo(3.2.1)octen-(2) (34c) und 9 % 2-Methylen-5-acetoxy-bicyclo(3.2.1)octan (35c) (gaschromatographisch, Bedingungen E). Das IR-Spektrum zeigt nur die Banden von 34c.

Die Reduktion von 0.2 g Rohprodukt mit 0.1 g $LiAlH_4$ in 40 ccm absol. Äther (12 Stdn. bei Raumtemperatur) liefert nach der Aufarbeitung wie unter II.1.a) 0.15 g (90 %) eines Gemisches, $Sdp._{12}$ 95°, bestehend aus 96 % 34 b und 4 % 35b (gaschromatographisch, Bedingungen E). Das IR-Spektrum zeigt nur die Banden von 34b.

Das Reduktionsprodukt (0.15 g) löst man in 5 ccm Methanol und hydriert in der Schüttelente über 0.03 g Palladium/Calciumcarbonat. Man filtriert vom Katalysator ab, zieht das Lösungsmittel ab und destilliert i.Vak.. Ausbeute 0.12 g (80 %) eines Gemisches der beiden isomeren 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octanole-(5) (31a und 32a), $Sdp._{13}$ 93°, im Verhältnis 76:24 (gaschromatographisch, Bedingungen E und F).

ad) 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30d)

Aus 2.0 g 30d erhält man mit 2.0 g Calciumcarbonat in 160 ccm Aceton-Wasser (1:4) 0.8 g (72 %) eines Gemisches aus 95 % 2-Methyl-5-methoxy-bicyclo(3.2.1)octen-(2) (34d) und 5 % 2-Methylen-5-methoxy-bicyclo(3.2.1)octan (35d) (gaschromatographisch, Bedingungen E) vom Sdp.$_{12}$ 74°. Das IR-Spektrum zeigt nur die Banden von 34d.

ae) 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30e)

1.0 g 30e hydrolysiert man nach der oben angegebenen Vorschrift 48 Stdn. bei 60°, löst das Rohprodukt (0.3 g) in wenig absol. Äther und tropft die Lösung unter Rühren bei -70° zu einer Lösung von 0.8 g Natrium in 30 ccm flüssigem Ammoniak[+]. Nach 12 Stdn. bei -70° zersetzt man mit Methanol, verdampft das Ammoniak, nimmt mit Petroläther (30-50°) auf und wäscht mehrmals mit gesättigter Calciumchloridlösung und Wasser. Man trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand (0.18 g, 60 %) besteht aus 39 % 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octen-(2) (34a) und 11% 2-Methylen-bicyclo(3.2.1)octan (35a) (gaschromatographisch, Bedingungen G), sowie 42 % endo-2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octan-exo-(2)-ol (31a), 6 % exo-2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octan-endo-(2)-ol (32a) und 2 % 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) (33a) (gaschromatographisch, Bedingungen H). Die Retentionszeiten der einzelnen Reaktionsprodukte stimmten mit den von authentischen Präparaten[11a,23] überein.

b) Acetolysen

ba) allgemeine Vorschrift

1.0 g Tosylat und 1.0 g Natriumacetat werden in 40 ccm Eisessig gelöst und 24 Stdn. bei 60° gerührt. Nach dem Erkalten schüttelt man mehrmals mit Petroläther (30-50°) aus, neutralisiert die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über Natriumsulfat. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert.

[+] Die gaschromatographische Analyse der Chlorverbindung ist nicht unmittelbar möglich, da sich die Substanzen unter den Bedingungen der Gaschromatographie zersetzen.

bb) 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)tosylat (30b) Aus 1.0 g 30b werden 0.3 g (66 %) eines Gemisches aus 92 % 34b und 8 % 35c erhalten (gaschromatographisch. Bedingungen E), Sdp.$_{12}$ 95°. Die Hydroxylgruppe an C_4 von 30b bzw. an C-5 von 34b und 35b wird während der Reaktion nicht verestert. Das IR-Spektrum des Acetolyseprodukts zeigt nur die Banden von 34b.

bc) 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30c) Das aus 2.0 g 30c mit 2.0 g Natriumacetat in 80 ccm Eisessig erhaltene Reaktionsprodukt (1.0 g, 80 %) hat laut gaschromatographischer Analyse (Bedingungen E) folgende Zusammensetzung: 91 % 34c und 9 % 35 c. Gaschromatogramm und IR-Spektrum des Gemisches sind identisch mit denen der Hydrolyseprodukte von 30c.

bd) 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30d) 2.0 g 30d ergeben mit 2.0 g Natriumacetat in 80 ccm Eisessig 0.8 g (72 %) eines Gemisches aus 92 % 34d und 8 % 35d (gaschromatographisch, Bedingungen E) vom Sdp.$_{12}$ 73-75°. Das IR-Spektrum zeigt nur die Banden von 34d.

be) 1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30e) Das aus 1.0 g erhaltene Rohprodukt reduziert man mit 0.5 g $LiAlH_4$ in 40 ccm absol.Äther (4 Stdn. bei Raumtemperatur) und behandelt das Reaktionsprodukt mit Natrium in flüssigem Ammoniak wie oben beschrieben. Man erhält 0.18 g (60 %) eines Gemisches aus 44 % 34a und 6 % 35a (gaschromatographisch G), sowie 43 % endo-2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octan-exo-(2)-ol (31a), 6 % exo-2-Methyl-bicyclo (3.2.1)octan-endo-(2)-ol (32a) und 1 % 33a (gaschromatographisch, Bedingungen H). Wie im Fall der Hydrolyse von 30e stimmen die Retentionszeiten der Reaktionsprodukte mit denen von authentischen Proben überein.

2. Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid

a) 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30a)

0.4 g 30a gibt man zu einer Suspension von 0.4 g $LiAlH_4$ in 30 ccm absol. Äther und kocht 6 Stdn. unter Rückfluß. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter II.1.a) beschrieben. Man erhält 0.1 g (61 %) Kohlenwasserstoffgemisch, bestehend aus 11.5 % 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octan (36a), 3 % bzw. 14.5 % der beiden isomeren 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octane (37a), 58.5 % 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octen-(2) (34a) und 5 % 2-Methylen-bicyclo(3.2.1)octan (35a) (gaschromatographisch, Bedingungen I) sowie 7.5 % eines nicht identifizierten Nebenprodukts mit längerer Retentionszeit. Die Komponenten wurden mittels präparativer gaschromatographischer Vergleichsanalysen (Bedingungen I) mit authentischem Material[23,54] sowie durch Vergleich der Massenspektren identifiziert.

b) 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30b)

Zu einer Suspension von 1.0 g $LiAlH_4$ in 50 ccm absol. Äther gibt man 1.0 g 30b und rührt 24 Stdn. bei Raumtemperatur. Die Aufarbeitung, wie nach II.1.a) liefert 0.3 g (65 %) eines Gemisches, $Sdp._{11}$ 96°, bestehend aus 8 % 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octan 36b[17], 4 % eines 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octanols-(5) 37b unbekannter Konfiguration, 85 % 34b im Gemisch mit wenig des zweiten isomeren 37b, sowie 3 % 35b (gaschromatographisch, Bedingungen E).

Hydrierung: 0.15 g des oben erhaltenen Reduktionsprodukts werden in 5.0 ccm Methanol gelöst und über 0.03 g Palladium/Calciumcarbonat in der Schüttelente hydriert. Die Destillation i.Vak. liefert 0.11 g (73 %) eines Gemisches aus 5 % 36b und 77 % bzw. 18 % der beiden isomeren 37b (gaschromatographisch, Bedingungen E), $Sdp._{12}$ 95°.

Oxydation: 2.0 g des oben erhaltenen Reduktionsprodukts gibt man zu einer Lösung von 5.0 g Kaliumpermanganat und 3.0 g Natriumcarbonat in 250 ccm Wasser und kocht 48 Stdn. unter Rückfluß. Man filtriert, extrahiert mit Petroläther (30-50°), wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab.

Die gaschromatographische Analyse (Bedingungen E) des Rückstands (0.15 g) zeigt 65 % 36b, und 19 % bzw. 16 % der beiden Isomeren 37b.

c) 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30c)

Zu einer Suspension von 2.0 g $LiAlH_4$ in 100 ccm absol. Äther tropft man eine Lösung von 2.0 g 30c in 20 ccm absol. Äther und hält 6 Stdn. unter Rückfluß. Die unter II.1.a) beschriebene Aufarbeitung liefert 0.7 g (70 %) eines Gemisches, $Sdp._{12}$ 93°, das laut gaschromatographischer Analyse (Bedingungen E) aus 9 % 36b, 5 % eines der beiden isomeren 37b, 82 % 34b im Gemisch mit wenig des zweiten isomeren 37b, sowie 4 % 35b besteht.

Hydrierung: 0.15 g Reduktionsprodukt liefern bei der Hydrierung über 0.03 g Palladium/Calciumcarbonat in 5.0 ccm Methanol 0.12 g (80 %) eines Gemisches, $Sdp._{12}$ 93°, welches laut gaschromatographischer Analyse (Bedingungen E und F) aus 5 % 36b und 76 % bzw. 19 % der beiden isomeren 37b besteht.

d) 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30d)

Eine Lösung von 4.0 g 30d in 60 ccm absol. Äther tropft man zu einer Suspension von 2.0 g $LiAlH_4$ in 100 ccm absol. Äther und hält 6 Stdn. unter Rückfluß. Die unter II.1.a) beschriebene Aufarbeitung liefert 1.7 g (85 %) eines Gemisches, $Sdp._{12}$ 73-76°, bestehend aus 15 % 1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (36d), 3.5 % eines der beiden isomeren 2-Methyl-5-methoxy-bicyclo(3.2.1)octane (37d), 79 % 34d im Gemisch mit einer geringen Menge des anderen Isomeren 37d (s.u.) sowie 2 % 35d. 36d und 34d wurden mittels präparativer Gaschromatographie (Bedingungen E) abgetrennt und spektroskopisch identifiziert.

Hydrierung: 0.5 g Reduktionsprodukt werden in 10 ccm Methanol über 0.05 g Palladium/Calciumcarbonat in der Schüttelente hydriert. Man erhält 0.4 g (80 %) eines Gemisches aus 10 % 36d und 74 % bzw. 16 % der beiden Isomeren 37d (gaschromatographisch, Bedingungen E).

Oxydation: 6.0 g des Reduktionsprodukts gibt man zu einer Lösung von 14 g Kaliumpermanganat und 9.0 g Natriumcarbonat in 500 ccm Wasser und kocht 48 Stdn. unter Rückfluß. Man filtriert, schüttelt mit Petroläther (30-50°) aus, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand besteht laut gaschromatographischer Analyse (Bedingungen E) aus 78 % 36d und 14 % der beiden Isomeren 37d. Die drei Komponenten werden mittels präparativer Gaschromatographie (Bedingungen E) abgetrennt und spektroskopisch identifiziert.

e) 1-Methyl-4-Chlor-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30e)

1.0 g 30e in 20 ccm absol. Äther tropft man zu einer Suspension von 1.0 g $LiAlH_4$ in 100 ccm absol. Äther und hält 24 Stdn. unter Rückfluß. Die unter II.1.a) beschriebene Aufarbeitung ergibt 0.4.g (80 %) Reduktionsprodukt. Dieses wird wie früher beschrieben, mit 0.8 g Natrium in 30 ccm flüssigem Ammoniak reduziert und liefert 0.25 g (71 %) Kohlenwasserstoff-Gemisch, bestehend aus 24 % 36a, 4 % der beiden Isomeren 37a im Verhältnis 1:1, 71 % 34a und 1 % 35a. Die Komponenten werden mit Hilfe authentischer Präparate[17,54] auf gaschromatographischem Wege (Bedingungen I) und mit Hilfe der Massenspektroskopie identifiziert.

3. Umsetzung von 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30b) mit Methylmagnesiumjodid

Zu einer Suspension von 0.2 g Magnesiumspänen in 20 ccm absol. Äther gibt man 2.0 g Methyljodid und kocht so lange unter Rückfluß bis das Magnesium aufgelöst ist. Nach dem Abkühlen tropft man eine Lösung von 2.0 g 30b in 30 ccm absol. Äther hinzu und kocht 2 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend zersetzt man mit Eiswasser, löst den entstandenen Niederschlag mit Ammoniumchloridlösung, extrahiert mit Äther, neutralisiert mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels ergibt die Destillation i.Vak. 0.7 g (77 %) eines Gemisches, $Sdp._{11}$ 86°, aus 97 % 34b und 3 % 35b (gaschromatographisch, Bedingungen E).

4. Umsetzungen von 4-hydroxy und 4-acetoxy- 1-Methyl-bicyclo(2.2.2) octyl-(2)-tosylaten mit Methyllithium

a) 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30b)

10 ccm einer ätherischen 0.14 m Methyllithium-Lösung tropft man zu einer Lösung von 0.4 g 30b in 15 ccm absol. Äther. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur hydrolysiert man mit Wasser. Man extrahiert mit Äther, neutralisiert mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels ergibt die Destillation i.Vak. 0.15 g (83 %) eines Gemisches, $Sdp._{10}$ 92°, das aus 92 % 34b und 8 % 35b besteht (gaschromatographisch, Bedingungen E).

b) 1-Methyl-4-acetoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30c)

Man fügt 10 ccm einer ätherischen 0.14 m Methyllithiumlösung tropfenweise zu einer Lösung von 30c in 15 ccm absol. Äther. Nach 30 Min. Rühren bei Raumtemperatur zersetzt man mit Wasser. Die Aufarbeitung wie oben ergibt 0.13 g (79 %) eines Gemisches, $Sdp._{11}$ 92°, das laut Gaschromatographie (Bedingungen E) aus 95 % 34b und 5 % 35b besteht.

5. Reaktionen von 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30b) mit Alkalihydriden

a) mit Lithiumhydrid

Eine Suspension von 1.0 g Lithiumhydrid in 20 ccm absol. Äthylenglykoldimethyläther mit 1.0 g 30b rührt man 24 Stdn. bei Raumtemperatur. Man zersetzt mit Wasser, extrahiert mit Petroläther (30-50°), wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Die Destillation i.Vak. ergibt 0.2 g (50 %) eines Gemisches vom $Sdp._{11}$ 90°, das aus 12 % 4-Methyl-4-vinylcyclohexanon 38, 87 % 34b und 1% 35b besteht (gaschromatographisch, Bedingungen E).

b) mit Natriumhydrid

2.0 g 30b gibt man zu einer Suspension von 2.0 g Natrium=hydrid in 40 ccm absol. Äthylenglykoldimethyläther und hält 24 Stdn. bei Raumtemperatur. Die Aufarbeitung wie oben ergibt 0.55 g (66 %) eines Gemisches, $Sdp._{12}$ 88°, bestehend aus 33 % 38, 65 % 34b und 2 % 35b (gaschromatographisch, Bedingungen E).

6. Reaktionen von 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (30b) mit Alkali-tert.-butylaten

Allgemeine Vorschrift:

Eine Lösung von 2.0 g (0.0061 Mol) 30b in 30ccm absol. tert.-Butanol tropft man zu einer Lösung von 0.0065 Mol des entspre=chenden Alkali-tert.-butylats in 20 ccm tert.-Butanol. Nach dem Verdünnen mit 20 ccm absol. Tetrahydrofuran kocht man eine Stunde unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen gießt man auf kalte 2n H_2SO_4, extrahiert mit Äther, wäscht mit Wasser, trocknet über Natrium=sulfat und destilliert das Lösungsmittel ab.

a) mit Kalium-tert.-butylat

Die Destillation i.Vak. liefert 0.6 g (66 %) eines Gemisches, $Sdp._{11}$ 80°, das aus 81 % 38[3d], 18 % 34b und 1 % 35b besteht (gas=chromatographisch, Bedingungen E). Das Reaktionsprodukt löst man in 5 ccm Methanol und gibt eine Lösung von 0.6 g Semicarbazidhydro=chlorid und 0.6 g Natriumacetat in 10 ccm Wasser hinzu. Man kocht eine Stunde unter Rückfluß und filtriert nach Abkühlen den Nieder=schlag ab. Man erhält 0.50 g (85 %) Semicarbazon, Schmp. 188-188.5° (aus Äthanol). Die anschließende Wasserdampfdestillation in Gegen=wart von 0.55 g Oxalsäure liefert nach der Aufarbeitung 0.45 g (89 %) reines 38.
Die Hydrierung von 38 über Palladium/Kohle liefert 4-Methyl-4-äthyl-cyclohexanon; Semicarbazon: Schmp. 194-195° (aus Äthanol; Lit.[3d] Schmp. 194-195°).

b) mit Natrium-tert.-butylat

Das nach der Destillation i.Vak. erhaltene Gemisch besteht aus 50% 38[3d], 47 % 34b und 3 % 35b (gaschromatographisch, Bedingungen E).

c) mit Lithium-tert.-butylat

Die nach der Aufarbeitung gaschromatographisch (Bedingungen E) ermittelte Zusammensetzung des Gemisches beträgt 8 % 38[3d], 84 % 34b und 8 % 35b.

7. Vergleichspräparate

2-Methyl-5-hydroxy-bicyclo(3.2.1)octen-(2) (34b)

Durch Dehydratisierung von 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octan-diol-(2,4) mit 80 proz. Phosphorsäure[61]. Ausbeute 77 %, $Sdp._{12}$ 93°.

2-Methyl-5-acetoxy-bicyclo(3.2.1)octen-(2) (34c)

1.0 g 34b löst man in 7.0 ccm Acetanhydrid fügt 5 Tropfen Bortrifluoridlösung hinzu[3d] und läßt 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Man gießt in Eiswasser, neutralisiert mit festem Natriumcarbonat, nimmt in Äther auf und trocknet über Natriumsulfat. Die Destillation i.Vak. ergibt 0.8 g (62 %) 34c $Sdp._{12}$ 104°.

2-Methyl-5-methoxy-bicyclo(3.2.1)octen-(2) (34d)

Nach der Vorschrift von COLONGE[61] erhält man 34d durch Umsetzung von 34b mit Natrium und Methyljodid. Man erhält 70 % eines Gemisches, das noch unumgesetztes 34b enthält.

Endo-2-Methyl-exo-2,3-epoxy-5-methoxy-bicyclo(3.2.1)octan

Durch Umsetzung von 0.4 g 34d in 5.0 ccm Methylenchlorid mit 4.0 ccm 49 proz. Peressigsäure bei 20° +) erhält man 0.3 g (68 %) endo-2-Methyl-exo-2,3-epoxy-5-methoxy-bicyclo(3.2.1)octan, $Sdp._{11}$ 98-99°.

+) Nach J.K.Crandall, D.B.Banks, R.A.Glyer, R.J.Watkins und J.P.Arrington, J.Org.Chem. 33, 423(1968).

Endo-2-Methyl-5-methoxy-bicyclo(3.2.1)octan-exo-2-ol

Eine Lösung von 0.2 g endo-2-Methyl-exo-2,3-epoxy-5-methoxy-bicyclo(3.2.1)octan in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran tropft man zu einer Suspension von 0.1 g $LiAlH_4$ in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran und kocht 6 Stdn. unter Rückfluß. Die unter II.1.a) beschriebene Aufarbeitung ergibt 0.15 g (75 %) endo-2-Methyl-5-methoxy-bicyclo(3.2.1)octan-exo-2-ol, $Sdp._{13}$ 121°. IR-Spektrum (CS_2): 3600 cm^{-1} (-OH); 1110 cm^{-1} ($-OCH_3$). p-Nitrobenzoat: mit p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin (24 Stdn. bei 25°), Schmp. 106-107.5° (aus Äthanol).

1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (36d)

1.0 g 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo(2.2.2)octan gibt man zu einer Lösung von 0.6 g Natrium in 60 ccm absol. Methanol und hält 3 Wochen bei 60°. Die Aufarbeitung wie unter II.4. beschrieben, liefert 0.4 g (80 %) gaschromatographisch (Bedingungen E) reines 36d, $Sdp._{11}$ 75°.

1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octan (36a)

1.0 g 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octen-(2) werden in der Schüttelente über 0.3 g Palladium/Calciumcarbonat in 50 ccm Methanol hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator versetzt man mit 100 ccm gesättigter Calciumchloridlösung, extrahiert mit Petroläther (30-50°), wäscht mit Wasser neutral trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Man reinigt den Kohlenwasserstoff durch mehrfaches Kochen und Destillieren über Natrium und erhält 0.5 g (50 %) 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octan (36a), Sdp. : 146°.

Anhang

XIII. Darstellung 4-substituierter Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate

1. Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39a)

Aus Bicyclo(2.2.2)octanol-(2)[68,69] mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin. Ausbeute: 60 %, Schmp. 54.5-55° (aus Petroläther 30-50°).

2. 4-Hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39b)

a) 2,4-Diacetoxy-bicyclo(2.2.2)octen-(2)-dicarbonsäure-(5,6)-anhydrid

Aus Cyclohexandion-(1,3), Isopropenylacetat und Maleinsäureanhydrid[70] durch Diels Alder Reaktion des intermediär gebildeten 1,3-Diacetoxy-cyclohexadien-(1,3). Ausbeute 70 %, Schmp. 155-158° (Lit.[70], Schmp. (subl.) 158-160°).

b) 4-Acetoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-dicarbonsäure-(5,6)

Durch Hydrolyse des Anhydrids mit Wasser[70]. Ausbeute 50 %, Schmp. (Zersetzung): 146-150° (Lit.[70], Schmp. (Zersetzung) 148-151°).

c) 4-Acetoxy-bicyclo(2.2.2)octen-(5)-on-(2)

Durch Bisdecarboxylierung der Dicarbonsäure mittels Bleitetraacetat[70]. Ausbeute 26 %, Schmp. 48-49° (Lit.[70], Schmp. 49.5-50°).

d) Bicyclo(2.2.2)octen-(5)diol-(2,4)

2.0 g 4-Acetoxy-bicyclo(2.2.2)octen-(2)-on-(6) fügt man zu einer Suspension von 1.0 g $LiAlH_4$ in 100 ccm absol. Äther und hält 2 Stdn. unter Rückfluß. Die unter II.1.a) beschriebene Aufarbeitung ergibt 1.3 g (80 %) Bicyclo(2.2.2)octen-(5)-diol-(2,4), Schmp. 122-124° (nach Sublimation).

e) Bicyclo(2.2.2)octandiol-(2,4)

1.3 g 2,4-Dihydroxy-bicyclo(2.2.2)octen-(5) werden in 10 ccm Methanol mit 0.05 g Palladium auf Calciumcarbonat hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wird das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhält 1,1 g (84 %) Bicyclo(2.2.2)octandiol-(2,4), Schmp. nach Sublimation 272-273° (unter Zersetzung).

f) 4-Hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39b)

1.5 g Bicyclo(2.2.2)octan-diol-(2,4) in 6ccm Pyridin versetzt man mit 2.0 g Toluolsulfochlorid und läßt 48 Stdn. bei 0° reagieren. Die unter II.3. beschriebene Aufarbeitung ergibt nach der Umkristallisation (aus Äther/Petroläther (30-50°)) 1.6 g (47 %) 4-Hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39b), Schmp. 85.5-86.5°.

3. 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39c)

a) 2-Methoxybutadien

Aus Butadien und absol. Methanol mit Quecksilber-II-oxyd und Jod[71b]. Ausbeute 43 %; Sdp. 74-75.5° (Lit.[71b], Sdp. 74-75.5°).

b) 4-Methoxy-acetyl-cyclohexen-(4)

Aus 2-Methoxybutadien und Methylvinylketon durch Diels Alder Reaktion[53]. Ausbeute 62 %; $Sdp._{13}$: 113°(Lit.[53], $Sdp._{20}$ 121.5-122°).

c) 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)

Durch säurekatalysierte Cyclisierung von 1-Methoxy-4-acetyl-cyclohexen-(1) mit wasserfreier p-Toluolsulfonsäure in Benzol[59]. Ausbeute 70 %; $Sdp._{14}$ 115° (Lit.[53], $Sdp._{4}$ 94-97°).

d) 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2)

Man gibt 10.0 g 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) langsam zu einer Suspension von 4.0 g $LiAlH_4$ in 200 ccm absol. Äther und rührt 2 Stdn. bei Raumtemperatur. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter II.1.a). Man erhält 7.5 g (75 %) 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2), $Sdp._{12}$ 125°.

e) 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39c)

7.5 g 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) in 23 ccm Pyridin versetzt man mit 8,0 g p-Toluolsulfochlorid und lässt 48 Stdn. bei 0° reagieren. Die unter I.3.beschriebene Aufarbeitung ergibt nach der Umkristallisation aus Petroläther (30-50°)/Äther 6.5 g (43 %) 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39c), Schmp. 48-50°.

XIV. Umsetzungen der 4-substituierten Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylate

1. Reduktionen mit $LiAlH_4$

a) Reduktion von Bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39a)

2.0 g 39a gibt man zu einer Suspension von 1.0 g $LiAlH_4$ in 50 ccm absol. Äther und rührt 24 Stdn. unter Rückfluß. Die unter II.1.a) beschriebene Aufarbeitung ergibt 0.7 g (89 %) Rohprodukt, bestehend aus 72 % Bicyclo(2.2.2)octan (40a), 13 % Bicyclo(3.2.1) octen-(2) (43a), 7 % Bicyclo(3.2.1)octan (42a) sowie 8 % Tricyclo ($3.2.1.0^{2.7}$)octan (41a), m/e 108, (gaschromatographisch, Bedingungen C). Die einzelnen Komponenten werden durch gaschromatographische Vergleichsanalysen mit authentischem Material[72] und mit Hilfe der Massenspektrometrie identifiziert.

Hydrierung: Ein kleiner Teil des Reduktionsprodukts wird über eine Spatelspitze Palladium-Calciumcarbonat in 5 ccm Methanol hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator nimmt man in 100 ccm gesättigte Calciumchloridlösung auf, extrahiert mit Pentan und engt ein. Die gaschromatographische Analyse (Bedingungen C) ergibt folgende Zusammensetzung: 72 % 40a, 20 % 43a und 8 % 41a.

b) Reduktion von 4-Hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39b)

1.5 g 39b gibt man zu einer Suspension von 1.0 g $LiAlH_4$ in 50 ccm absol. Äther und rührt 24 Stdn. unter Rückfluß. Die unter II.1.a) beschriebene Aufarbeitung ergibt 0.55 g (85 %) eines Gemisches, bestehend aus:64 % Bicyclo(2.2.2)octanol-(1), 17 % Bicyclo(3.2.1)octen-(2)-ol-(5) (43b), 9 % Bicyclo(3.2.1)octanol-(1) (42b) sowie 10 % Tricyclo($3.2.1.0^{2.7}$)octanol-(5) (41b), (gaschromatographisch, Bedingungen E). Spektroskopische Daten von 41b: NMR-Spektrum (CS_2): τ = 9.18-9.55 (m, 1H, H^2); τ = 8.83-8.98 (m, 2H, H, $^1H^7$); τ = 8.00-8.80 (m, 8H, H^3, H^4, H^6, H^8). IR-Spektrum CS_2 : 749, 780, 815, 1038, 3025 cm^{-1} (Dreiring), 3600 cm^{-1} (OH).

Da unter diesen Bedingungen 40b und 42b gleiche Retentionszeiten aufweisen, wird das durch präparative Gaschromatographie abgetrennte Gemisch mit Diazomethan unter Bortrifluorid-Katalyse[48] in die Methyläther 40c bzw. 42c übergeführt und unter Bedingungen M gaschromatographisch analysiert.

c) Reduktion von 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39c)

1.5 g 39c gibt man zu einer Suspension von 1.0 g $LiAlH_4$ in 50 ccm absol. Äther und hält 24 Stdn. unter Rückfluß. Die unter II.1.a) beschriebene Aufarbeitung ergibt 0.6 g (90 %) eines Gemisches, das laut gaschromatographischer Analyse (Bedingungen M) aus 57 % 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (40c), 23 % 5-Methoxy-bicyclo(3.2.1) octen-(2) (43c), 11 % 1-Methoxy-bicyclo(3.2.1)octan (42c) sowie 9 % 4-Methoxy-tricyclo($3.2.1.0^{2,7}$)octan (41c) besteht. Die einzelnen Komponenten werden mittels präparativer Gaschromatographie abgetrennt und auf Grund des spektroskopischen Vergleichs mit authentischen Präparaten (s.u.) identifiziert.

Hydrierung: Ein kleiner Teil des Rohprodukts wird über eine Spatelspitze Palladium/Calciumcarbonat in 5 ccm Methanol hydriert, und wie oben aufgearbeitet. Man erhält ein Gemisch aus 2 % 43c , 28 % 42c, 60 % 40c und 10 % 41c. Danach hydriert man über einer Spatelspitze Platin in 5 ccm Methanol. Die übliche Aufarbeitung ergibt ein Produkt der Zusammensetzung 30 % 42c, 60 % 40c und 10 % 41c (Gaschromatographisch, Bedingungen M).

2. Umsetzung von 4-Hydroxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat mit Alkali-tert.-butylaten

Allgemeine Vorschrift[3d)]

Eine Lösung von 1.8 g (0.0061 Mol) 39b in 30 ccm absol. tert.-Butanol tropft man zu einer Lösung von 0.0065 Mol des entsprechenden Alkali-tert.-butylat in 20 ccm tert.-Butanol. Nach dem Verdünnen mit 20 ccm absol. Tetrahydrofuran hält man eine Stunde unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen gießt man auf kalte 2n H_2SO_4, extrahiert mit Äther, wäscht mit Wasser aus, trocknet über Natriumsulfat und engt das Lösungsmittel ein.

mit Kalium-tert.-butylat

Die Destillation i.Vak. ergibt 0.35 g (85 %) 4-Vinylcyclohexanon (45), Sdp.$_{13}$ 74°. Die gaschromatographisch (Bedingungen E) reine Substanz löst man in 2 ccm Methanol und gibt eine Lösung von 0.35 g Semicarbazidhydrochlorid und 0.35 g Natriumacetat in 5 ccm Wasser hinzu. Man hält eine Stunde unter Rückfluß und filtriert nach Abkühlen den Niederschlag ab. Man erhält 0.33 g (94 %) Semicarbazon, Schmp. 183,5-184° (aus Methanol).

mit Natrium-tert.-butylat

Das Rohprodukt, 0.33 g (80 %) besteht aus über 99 % 45 und Spuren 43b, die nur gaschromatographisch nachweisbar sind (Bedingungen E).

mit Lithium-tert.-butylat

Das Rohprodukt, 0.33 g (80 %) besteht aus 89 % 45, etwa 10 % 43b sowie Spuren 41b, die nur durch chromatographische Analyse nachzuweisen sind (Bedingungen E).

3. Vergleichspräparate

a) Bicyclo(2.2.2)octanol-(1) (40b)

0.4 g Bicyclo(2.2.2)octen-(2)-ol-(1)[+)] werden über 0.01 g Palladium-Calciumcarbonat in 10 ccm Methanol hydriert. Nach dem Filtrieren des Katalysators destilliert man das Lösungsmittel ab. Ausbeute 0.35 g (88 %) Bicyclo-(2.2.2)octanol-(1) (40b), Schmp. 186° (sublimiert).

b) Bicyclo(3.2.1)octanol-(1) (42b)

ba) 1-Acetoxy-bicyclo(3.2.1)octan

Das aus den Solvolysen von 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octyl-(2)-tosylat (39c) durch präparative Gaschromatographie und anschließende Hydrierung erhaltene reine 1-Methoxy-bicyclo(3.2.1)octan (42c) (0.1 g) wurde 2 Stdn. lang unter Rühren mit 2 ccm Essigsäureanhydrid und 2 Tropfen Zinntetrachlorid bei Raumtemperatur umgesetzt.

+) vgl. Fußnote S.78

Anschließend nahm man in Wasser auf, neutralisierte mit Natrium=hydrogencarbonatlösung, trocknete über Natriumsulfat und erhielt 0.1 g (83 %) 1-Acetoxy-bicyclo(3.2.1)octan, dessen NMR-Spektrum mit dem eines authentischen Vergleichspräparats[+)] übereinstimmte.

bb) Bicyclo(3.2.1)octanol-(1) (42b)

0.1 g 1-Acetoxy-bicyclo(3.2.1)octan[+)] wurden mit 0.1 g $LiAlH_4$ in 20 ccm absol. Äther 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Die unter II.1.a) beschriebene Aufarbeitung ergab 0.06 g (90 %) Bicyclo(3.2.1)octanol-(1) (42b). Seine IR- und NMR-Daten stimmten mit denen des aus dem Reduktionsgemisch von 39b abgetrennten 42b überein.

c) 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (40c)

ca) durch Clemmensen-Reduktion von 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2) octanon-(2)

Eine Lösung von 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2) in 20 ccm Methanol und 28 ccm Wasser gibt man zu 20 g amalgamiertem Zink und fügt 20 ccm konz. HCl hinzu. Innerhalb 8 Stdn. werden weitere 500 ccm konz. HCl in kleinen Portionen hinzugegeben, wobei man die Reaktionslösung unter Rückfluß hält. Nach dem Abkühlen äthert man aus, neutralisiert mit 5n KOH, trocknet über Natriumsulfat und engt das Lösungsmittel ein. Gaschromatographische Analyse des Roh=produkts (0.7 g) (Bedingungen A) zeigt folgende Zusammensetzung: 24 % 40c und 76 % Bicyclo(2.2.2)octanol-(1) (40b). Die beiden Komponenten werden durch Säulenchromatographie über 10 g neutrales Aluminiumoxyd getrennt (Elutionsmittel: Petroläther 30-50° für 40c, Äther 40b). Die spektroskopischen Daten von 40b und 40c stimmen mit denen der auf anderem Weg dargestellten Vergleichspräparate überein.

cb) durch Wolff-Kishner Reduktion von 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2) octanon-(2)

Eine Mischung von 1.0 g 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2), 1.0 g Kaliumhydroxyd und 1.0 ccm Hydrazinhydrat in 8.0 ccm Trigly=kol hält man 4 Stdn. bei 195°. Nach dem Abkühlen nimmt man in

---

[+)] vgl. Fußnote S.78

300 ccm Wasser auf, extrahiert mit Äther und wäscht mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat zieht man das Lösungsmittel ab. Man erhält 0.7 g (78 %) 40c, das gaschromatographisch (Bedingungen A) rein ist, Sdp.$_{17}$ 73°.

d) 5-Methoxy-tricyclo(3.2.1.0$^{2.7}$)octan (41c)

da) 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-tosylhydrazon

1.5 g 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2), in 120 ccm Methanol gelöst, versetzt man mit 2.8 g Tosylhydrazin und 0.18 g p-Toluolsulfonsäure. Man hält 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen gießt man auf Wasser, wobei das Tosylhydrazon ausfällt. Nach dem Filtrieren wird es aus Äther umkristallisiert. Man erhält 2.6 g (85 %), Schmp. 146-147°.

db) 5-Methoxy-tricyclo(3.2.1.0$^{2.7}$)octan (41c)

Man bereitet eine Lösung von 0.25 g Natrium in 8.0 g Acetamid (frisch über Natrium destilliert) und erwärmt auf 90°. Anschließend gibt man 1.5 g 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)-tosylhydrazon hinzu und hält 1½ Stdn. unter Stickstoff bei 160°. Nach dem Abkühlen gießt man auf 700 ccm Wasser, extrahiert mit Petroläther (30-50°) und wäscht mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und dem Abziehen des Lösungsmittel, destilliert man i.Vak.. Man erhält 0.7 g (82 %) eines Gemisches, Sdp.$_{12}$: 68°, das aus 85 % 5-Methoxy-tricyclo(3.2.1.0$^{2.7}$)octan (41c) (m/e 138) und 15 % 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octen-(2) besteht. Die präparative Gaschromatographie (Bedingungen M) erlaubt die Trennung der zwei Komponenten. Spektrale Daten von 41c: NMR-Spektrum (CS_2): τ = 9.18-9.57 (m, 1H, H^2); τ = 8.63-8.88 (m, 2H, H^1, H^7); τ = 7.778-8.57 (m, 8H, H^3, H^4, H^6, H^8); τ = 6.95 (s, 3H, OCH_3). IR-Spektrum (CS_2): 756, 784, 810, 1055, 3020, cm^{-1} (Dreiring), 1120, 1140 cm^{-1} (OCH_3).

Hydrierung über Platin in Eisessig: 0.03 g 41c werden über eine Spatelspitze Platin in 5 ccm Eisessig 4 Stdn. lang hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators extrahiert man mit Pentan, neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt die Lösung ein. Der Rückstand wird gaschromato-

graphisch (Bedingungen M) untersucht. Er besteht aus 20 % nicht umgesetztem 41c, 40 % 4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octan (40c) und 40 % 1-Methoxy-bicyclo(3.2.1)octan (42c).

e) Bicyclo(2.2.2)octan (40a)

ea) Bicyclo(2.2.2)octyl-(4)-tosylat

0.4 g Bicyclo(2.2.2)octanol-(4) (40b) setzt man mit 0.5 g p-Toluolsulfochlorid in 4.0 ccm Pyridin um (eine Woche bei Raumtemperatur). Anschließend gießt man auf Eiswasser, extrahiert mit Äther, wäscht mit verd. HCl pyridinfrei und mit Wasser neutral. Die über Natriumsulfat getrocknete Äther-Lösung wird sofort mit $LiAlH_4$ behandelt:

eb) Bicyclo(2.2.2)octan (40a)

Die ätherische Lösung von Bicyclo(2.2.2)octyl-(4)-tosylat wird zu einer Suspension von 0.4 g $LiAlH_4$ in 30 ccm absol. Äther hinzugetropft und 3 Wochen unter Rückfluß gerührt. Die unter II.1.a) beschriebene Aufarbeitung ergibt 0.19 g (70 %) 40a, Schmp. 171-173°.

f) Bicyclo(3.2.1)octan (42a)

0.5 g Bicyclo(3.2.1)octen-(2)[72] werden über 0.01 g Palladium/Calciumcarbonat in 10 ccm Methanol hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators nimmt man 100 ccm gesättigte Calciumchloridlösung hinzu, extrahiert mit Pentan, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Man erhält 0.4 g (80 %) Bicyclo(3.2.1)octan (42a), Schmp. 61-63°.

Tabelle 11: NMR-Spektren der Ausgangstosylate[+)]

Substanz-nummer	Brücken-kopf-CH_3 (3H)	Ringprotonen	Protonen von Substituenten an C-2 und/oder C-4	arom.-CH_3 (3H)	arom.-H (4H)
1 a)	s; 9.09	m,8H;7.68-8.50;(H^5,H^6,H^7,H^8) s,2H;7.22;(H^3)		s; 7.54	q; 2.48
3 a)	s; 9.28	m,8H;7.91-8.72;(H^5,H^6,H^7,H^8) s,2H;7.78;(H^3)	d,4H;6.13;(J=1.0Hz)	s; 7.56	q; 2.52
7 a)	s; 9.21	m,10H;7.88-8.80;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	m,1H;6.24-6.54;(H^2)	s; 7.60	q; 2.52
21 a)	s; 9.09	m,8H;7.93-8.91;(H^5,H^6,H^7,H^8) s,2H;7.83;(H^3)	s,6H;6.791($-OCH_3$)	s; 7.58	q; 2.50
23 a)	s; 9.22	m,10H;7.81-9.05;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	s,3H;6,78;($-OCH_3$) m,1H;6.81-7.09;(H^2)	s; 7.61	q; 2.58
30b b)	s; 9.28	m,10H;7.86-8.56;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	m,1H;5.50;(H^2)	s; 7.54	q; 2.38
30c a)	s; 9.30	m,10H;7.70-8.74;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	m,1H;5.51;(H^2) s,3H;8.11;($-OCOCH_3$ an C-4)	s; 7.50	q; 2.40
30d a)	s; 9.28	m,10H;8.02-8.82;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	m,1H;5.60;(H^2) s,3H;6.96;($-OCH_3$ an C-4)	s; 7.51	q; 2.48
30e a)	s; 9.28	m,10H;7.58-8.68;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	m,1H;5.56;(H^2)	s; 7.51	q; 2.40

+) siehe Fußnote S. 139

Tabelle 11: Forts.

39a [a]		m,12H;7.93-8.84;(H^1,H^3,H^4,H^5,H^6,H^7,H^8)	m,1H;5.21-5.60;(H^2)	s; 7.54	q; 2.50
39b [b]		m,11H;7.88-8.78;(H^1,H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	m,1H;5.10-5.42;(H^2)	s; 7.58	q; 2.46
39c [a]		m,11H;7.92-8.81;(H^1,H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	s,3H;6.96($-OCH_3$ an C-4)	s; 7.55	q; 2.50

Tabelle 12: NMR-Spektren der Fragmentierungsprodukte[+)]

Substanznummer oder Verbindungsname	$-CH_3$ an C-1 (3H)	Ringprotonen	Protonen von Substituenten an C-1	$=CH_2$ an C-4 (2H)
2 [a]	s; 9.04	t,4H;8.63;(J=7Hz;H^1,H^6) t,4H;7.84;(J=10Hz;H^3,H^5)	s,2H;6.68;($-CH_2OH$)	s; 5.42
4 [a]	s; 9.04	t,4H;8.56;(J=11Hz;H^2,H^6) t,4H;7.81;(J=10Hz;H^3,H^5)	s,4H;6.16;(Dioxolan) s,1H;5.53;(Acetal-Proton)	s; 5.42
6 [a]	s; 8.94	m,4H;8.30-8.84;(H^2,H^6) m,4H;7.63-8.26;(H^3,H^5)	s,1H;1.00;(Aldehyd-Proton)	s; 5.36
1-Methyl-1-(α-hydroxy)-isopropyl-4-methylen-cyclohexan [a]	s; 9.00	t,4H;8.51;(J=10Hz;H^2,H^6) t,4H;7.84;(J=6Hz;H^3,H^5)	s,6H;8.86;($-CH_3$)	s; 5.45
11 [a]	s; 8.88	m,2H;8.48-8.82 m,6H;7.72-8.15	s,3H;6.40;(Ester-CH_3)	s; 5.46

+) siehe Fußnote S.139

Tabelle 12: Forts.

12 [a]	s; 8.84	m,2H;8.41-8.78 m,6H;7.68-8.08	t,3H;8.74;(J=7Hz,Ester-CH_3) q,2H;5.86;(J=7Hz,Ester-CH_2-)	s; 5.42
14 [a]	s; 9.01	m,4H;8.31-8.83;(H^2,H^6) m,4H;7.63-8.02;(H^3,H^5)	s,2H;6.80;(-CH_2-OC-) m,4H;6.24-6,62;(O-CH_2CH_2-OH)	s; 5.47
15 [a]	s; 8.97	t,4H;8.53;(J=9Hz;H^2,H^6) t,4H;7.88;(J=10Hz;H^3,H^5)	s,3H;8.85;(Ketal-CH_3) s,4H;6.16;(Dioxolan)	s; 5.48 s; 5.
16 [a]	s; 8.96	m,4H;8.30-8.68;(H^2,H^6) m,4H;7.73-8.12;(H^3,H^5)	t,3H;8.88;(J=7Hz;Orthoester-CH_3) q,2H;6.53;(J=7Hz;Orthoester-CH_2) m,4H;5.82-6.14(Dioxolan)	s; 5.48
17 [a]	s; 8.81	m,2H;8.37-8.78 m,6H;7.69-8.02	m,2H;6.13-6.38;(-CH_2OH) m,2H;5.70-5.94;(-COO-CH_2-C)	s; 5.42
18 [a]	s; 8.87	m,2H;8.36-8.77 m,6H;7.58-8.07	s,3H;6.68;(-OCH_3) t,2H;6.50;(J=5Hz;-CH_2-O) t,2H;5.81;(J=5Hz;-COO-CH_2-C)	s; 5.43
19 [a]	s; 8.95	m,4H;8.30-8.61;(H^2,H^6) m,4H;7.68-8.07;(H^3,H^5)	s,3H;6.81;(Orthoester-CH_3) m,4H;5.75-6.0 (Dioxolan)	s; 5.46
1-Methyl-1-(β-brom) äthoxy-carbonyl-4-methylen-cyclohexan [a]	s; 8.80	m,2H;8.31-8.73 m,6H;7.62-8.05	t,2H;6.51;(J=10Hz;-CH_2Br) t,2H;5.61;(J=10Hz;-COO-CH_2-)	s; 5.41

+) siehe Fußnote S. 139

Tabelle 12: Forts.

24 c)	s; 9.08	m,4H;8.42-8.83;(H^2,H^6) m,4H;7.72-8.10;(H^3,H^5)	s,2H;6.97;($-CH_2-O$) s,3H;6.78;($-OCH_3$)	s; 5.46
25 c)	s; 9.13	m,4H;8.51-8.82;(H^2,H^6) m,4H;7.78-8.12;(H^3,H^5)	s,6H;6.68;(Acetal-OCH_3) s,1H;6.31;(Acetal-H)	s; 5.50
38 a)	s; 8.87	m,4H;7.98-8.69;(H^3,H^5) m,4H;7.54-7.88;(H^2,H^6)	m,2H;4.70-5.10;($C=CH_2$) m,1H;3.80-4.32;($-CH=C$)	
45 a)		m,9H;7.35-8.70;(H^2,H^3, H^4,H^5,H^6)	m,2H;4.79-5.19;($C=CH_2$)	

Tabelle 13: NMR-Spektren von Substituierten 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octan-derivaten+)

Substanznummer oder Verbindungsname	Brücken=kopf-CH_3 (3H)	Ringprotonen	Protonen von Substituenten an C-2 und /oder C-4
1-Methyl-bicyclo(2.2.2) octanon-(2) a)	s; 9.18	m,8H;8.20-8.60;(H^5,H^6,H^7,H^8) s,2H;7.87;(H^3)	
1-Methyl-4-hydroxy-bi=cyclo(2.2.2)octanon-(2) a)	s; 9.09	m,8H;7.95-8.80;(H^5,H^6,H^7,H^8) s,2H;7.67;(H^3)	
1-Methyl-4-acetoxy-bi=cyclo(2.2.2)octanon-(2) a)	s; 9.09	m,11H;7.68-8.60;(H^5,H^6,H^7,H^8,$OCOCH_3$) s,2H;7.28;(H^3)	Signal der Acetoxy-gruppe liegt im Multiplett für Ringprotonen
1-Methyl-4-methoxy-bi=cyclo(2.2.2)octanon-(2) a)	s; 9.12	m,8H;8.00-8.52;(H^5,H^6,H^7,H^8) s,2H;7.71;(H^3)	s,3H;6.82;($-OCH_3$)
1-Methyl-4-chlor-bicyclo (2.2.2)octanon-(2) a)	s; 9.08	m,8H;7.68-8.38;(H^5,H^6,H^7,H^8) s,2H;7.35;(H^3)	
10 a)	s; 9.28	m,10H;8.18-9.00;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	s,4H;6.15(Dioxolan)
13 a)	s; 9.28	m,10H;8.18-8.70;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	s,4H;6.13(Dioxolan)
1-Methyl-bicyclo(2.2.2) Octanol-(2) a)	s; 9.20	m,11H;7.92-9.04;(H^3,H^4,H^5,H^6,H^7,H^8)	m,1H;6.38-6.69;(H^2)
1-Methyl-bicyclo(2.2.2) octandiol-(2,4) d)	s; 9.20	m,10H;7.72-8.88;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	m,1H;6.29-6.54;(H^2)

+) siehe Fußnote S. 139

Tabelle 13: Forts.

1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2)[a]	s; 9.20	m,10H;7.78-8.89;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	m,1H;6.20-6.54;(H^2)
1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octanol-(2)[a]	s; 9.15	m,10H;7.71-9.02;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	m,1H;6.22-6.52;(H^2)
21[a]	s; 9.09	m,10H;8.08-8.98;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	s,6H;6.78(-OCH_3 an C-2)
1-Methyl-2-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan-(2)-ol-(4)[a]	s; 8.96	m,8H;8.18-8.80;(H^5,H^6,H^7,H^8) s,1H;5.23;(H^3)	s,3H;6.53;(-OCH_3 an C-2)
22[a]	s; 9.20	m,10H;7.86-8.88;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	m,1H;6.80-7.06;(H^2) s,3H;6.70;(-OCH_3 an C-2)
28[a]	s; 9.08	m,10H;8.00-9.00;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	s,3H;6.91;(-OCH_3 an C-4) s,6H;6.87;(-OCH_3 an C-2)
29[a]	s; 9.21	m,10H;7.96-9.16;(H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	m,1H;6.84-7.13;(H^2) s,3H;6.95(-OCH_3 an C-4) s,3H;6.75 (-OCH_3 an C-2)
1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octan[c]	s; 9.22	s,12H;8.50;(H^2,H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	s,3H;6.96(-OCH_3 an C-4)

Tabelle 14: NMR-Spektren von Bicyclo(2.2.2)octan-derivaten+)

Substanznummer oder Verbindungsname	Ringprotonen	Protonen von Substituenten an C-2 und/oder C-4
Bicyclo(2.2.2)octen-(5)-diol-(2,4)[b]	m,7H;7.90-8.80;(H^1,H^3,H^7,H^8) m,2H;3.61-4.18;(H^5,H^6)	m,1H;5.92-6.20;(H^2)
Bicyclo(2.2.2)octan-diol-(2,4)[b]	m,11H;7.64-8.80;(H^1,H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	m,1H;5.72-6.12;(H^2)
4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octanon-(2)[a]	m,9H;8.10-8.35;(H^1,H^5,H^6,H^7,H^8) s,2H;7.90;(H^3)	s,3H;6.92;(-OCH_3 an C-4)
4-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2)[a]	m,11H;7.79-9.00;(H^1,H^3,H^5,H^6,H^7,H^8)	s,3H;6.92;(-OCH_3 an C-4) m,1H;5.84-6.26;(H^2)
40a [c]	breites Singulett, 14H; 8.46	
40b[a]	breites Singulett, 13H; 8.42	
40c [a]	breites Singulett, 13H; 8.42	s,3H;6.98;(-OCH_3)

+) siehe Fußnote S. 139

Tabelle 15: NMR-Spektren von 5-substituierten 2-Methyl-bicyclo(3.2.1)octenen und von 4-substituierten Bicyclo(2.2.2)octenen[+)]

Substanznummer oder Verbindungsname	Ringprotonen	Olefinprotonen an C-3 oder C-2 und C-3	Brückenkopf-Substituent
34a [a)]	m,10H;8.08-8.93;(H^5,H^6,H^7,H^8 und $-CH_3$ an C-2) m,3H;7.49-8.00;(H^1,H^4)	m,1H;4.92-5.18 (H^3)	
34b [a)]	m,9H;8.13-8.47;(H^6,H^7,H^8und $-CH_3$ an C-2) m,3H;7.65-7.98;(H^1,H^4)	m,1H;4.82-5.11(H^3)	
34c [a)]	m,12H;7.65-8.56;(H^6,H^7,H^8,$-CH_3$ an C-2 und $-OCOCH_3$ an C-5) m,3H;7.32-7.61;(H^1,H^4)	m,1H;4.80-5.10(H^3)	Signal von $OCOCH_3$ liegt im Multiplett der Ringprotonen
34d [a)]	m,9H;7.99-8.60;(H^6,H^7,H^8 und $-CH_3$ an C-2) m,3H;7.58-7.99;(H^1,H^4)	m,1H;4.89-5.03(H^3)	s,3H;6.86;($-OCH_3$)
43a [a)]	m,7H;8.00-8.90;(H^5,H^6,H^7,H^8) m,3H;7.23-7.90;(H^1,H^4)	m,2H;4.00-4.90(H^2, H^3)	
43b [c)]	m,6H;8.16-8.90;(H^6,H^7,H^8) m,3H;7.88-8.17;(H^1,H^4)	m,2H;3.89-4.81(H^2, H^3)	
43c [c)]	m,6H;8.00-8.73;(H^6,H^7,H^8) m,3H;7.49-7.92;(H^1,H^4)	m,2H;3.80-4.78(H^2, H^3)	s,3H;6.86;($-OCH_3$)
Bicyclo(2.2.2) octen-(2)[a)]	m,8H;8.31-8.80;(H^5,H^6,H^7,H^8) m,2H;7.42-7.73;(H^1,H^4)	m,2H;3.31-4.07(H^2, H^3)	

+) siehe Fußnote S. 139

Tabelle 15: Forts.

Bicyclo(2.2.2) octen-2-ol-(1)[a]	m,8H;8.22-8.73;(H^5,H^6,H^7,H^8) m,1H;7.41-7.68;(H^4)	m,2H;3.78-4.01 (H^2,H^3)	
1-Methoxy-bicyclo (2.2.2)octen-(2)[c]	m,8H;8.29-8.80;(H^5,H^6,H^7,H^8) m,1H;7.50-7.75;(H^4)	m,2H;3.80-3.98 (H^2,H^3)	s,3H;6.79;(-OCH_3)

Tabelle 16: NMR-Spektren einiger Bicyclo(3.2.1)octan-derivate[+)]

Substanznummer oder Verbindungsname	Ringprotonen	Protonen des Brückenkopf= substituenten
42a [a]	m,12H;8.30-8.79;(H^2,H^3,H^4,H^6,H^7,H^8 m,2H;7.69-8.00;(H^1,H^5)	
42b [a]	m,12H;8.02-8.91;(H^2,H^3,H^4,H^6,H^7,H^8) m,1H;7.61-7.92;(H^5)	
42c [c]	m,12H;7.99-8.75;(H^2,H^3,H^4,H^6,H^7,H^8) m,1H;7.58-7.88;(H^5)	s,3H;6.87(-OCH_3)
1-Acetoxy-bicyclo (3.2.1)octan[a]	m,15H;8.01-8.84;(H^2,H^3,H^4,H^6,H^7,H^8, -$OCOCH_3$) m,1H;7.69-7.97(H^5)	Signal der Acetoxy-gruppe liegt im Multiplett der Ringprotonen
endo-2-Methyl-exo-2,3-epoxy-5-meth= oxy-bicyclo(3.2.1) octan [a]	s,3H;8.73;(-CH_3 an C-2) m,9H;7.62-8.52;(H^1,H^4,H^6,H^7,H^8) d,1H;7.26;(J=5Hz,H^3)	s,3H;6.88(-OCH_3 an C-5)

+)Die chemische Verschiebung wird in τ-Werten angegeben. Symetrische Multipletts wurden zentriert. Sie werden durch Angabe der Kopplungskonstanten (J) gekennzeichnet. Bei unsymmetrischen und un= aufgelösten Multipletts wird die Signalbreite angegeben.

a) CCl_4 b) $CDCl_3$ c) CS_2 d) CD_3OD

Tabelle 17: IR-Spektren der Fragmentierungsprodukte +)

Substanznummer oder Verbindungsname	Doppelbindung	Äthergruppen Dioxolane	Keto-, Aldehyd= gruppen	Estergruppen	Hydroxy= gruppen
2 a)	880, 1640, 1770, 3070				1035, 3630
4 a)	880, 1645 1770, 3070	1090			
6 a)	890, 1648 1780, 3080		1730, 2700		
1-Methyl-1-(-hydroxy)- a) isopropyl-4-methylen-cyclohexan	883, 1645 1778, 3070				3620
11 a)	888, 1648 3070			1200, 1728	
12 a)	888, 1640 3080			1190, 1735	
14 a)	888, 1645, 1775, 3080	1110			3600
15 a)	884, 1648 1772, 3060	1110			
16 a)	883, 1646 3070	1080,1105			
17 a)	888, 1650 3070			1195, 1730	3600
18 a)	886. 1648 3070	1115		1185, 1740	
19 a)	888, 1648 1775, 3080	1090, 1110			

+) siehe Fußnote S. 144

Tabelle 17: Forts.

Substanznummer oder Verbindungsname	Doppelbindung	Äthergruppen Dioxolane	Keto-, Aldehyd= gruppen	Estergruppen	Hydroxy= gruppen
1-Methyl-1-(β-brom)äthoxy= carbonyl-4-methylen-cyclo= hexan [a]	880, 1640 3080			1180, 1733	
24 [a]	888, 1640 1770, 3080	1110			
25 [a]	884, 1650 3080	1074, 1105			
38 [a]	910, 1640 3090		1720		
45 [a]	915, 1645 3080		1720		

Tabelle 18 : IR-Spektren von substituierten 1-Methyl-bicyclo(2.2.2)octan-derivaten +)

Substanznummer oder Verbindungsname	Doppelbindung	Äthergruppen Dioxolane	Ketogruppen	Estergruppen	Hydroxy= gruppen
1-Methyl-bicyclo(2.2.2) octanon-(2) [a]			1725		
1-Methyl-4-hydroxy-bi= cyclo(2.2.2)octanon-(2) [a]			1720		3600
1-Methyl-4-acetoxy-bi= cyclo(2.2.2)octanon-(2) [a]			1720	1180, 1730	
1-Methyl-4-methoxy-bi= cyclo(2.2.2)octanon-(2) [a]		1110	1730		
1-Methyl-4-chlor-bicyc= lo(2.2.2)octanon-(2) [a]			1730		

+) siehe Fußnote S. 144

Tabelle 18 : Forts.

10[a]		1115			
13[a]		1110			3600
1-Methyl-bicyclo(2.2.2) octanol-(2) [a]					3610
1-Methyl-bicyclo(2.2.2) octandiol-(2,4) [b]					3500
1-Methyl-4-methoxy-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) [a]		1090, 1100			3610
1-Methyl-4-chlor-bicyclo(2.2.2)octanol-(2) [a]					3610
21 [a]		1105,1125			3580
1-Methyl-2-methoxy-bicyclo(2.2.2)octen-(2)-ol-(4) [a]	765, 1630 3060	1080			3600
22[a]		1100			3600
28[a]		1085, 1110 1120			
29[a]		1110			

Tabelle 19 : IR-Spektren von Bicyclo(2.2.2)- und Bicyclo(3.2.1)-derivaten +)

Substanznummer oder Verbindungsnamen	Doppelbindung	Äthergruppen	Ketogruppen	Estergruppen	Hydroxy-gruppen
Bicyclo(2.2.2)octen-(5)-diol-(2,4) b)	705, 1640 3020				3400
Bicyclo(2.2.2)octan-diol-(2,4) b)					1095,3400
4-Methoxy-bicyclo (2.2.2)octanon-(2) a)		1110	1730		
4-Methoxy-bicyclo (2.2.2)octanol-(2) a)		1110			3600
40b a)					3600
40c a)		1100, 1110			
34a a)	787, 805 3035				
34b a)	800, 3030				1090, 3600
34c a)	800, 3030			1240, 1735	
34d a)	798, 3030	1095, 1110 1118			
43a c)	690, 1640 3015				
43b a)	690, 1640 3020				3600
43c a)	690, 1635 3010	1110			

+) siehe Fußnote S. 144

Tabelle 19: Forts.

Bicyclo(2.2.2)octen-(2)[a]	690, 3020				
Bicyclo(2.2.2)octen-(2)-ol-(1)[a]	690, 1615 3050				3600
1-Methoxy-bicyclo(2.2.2)octen-(2)[a]	685, 1610 3040	1100, 1110			
42b [a]					1095, 3600
42c [a]		1105			
endo-2-Methyl-exo-2,3-epoxy-5-methoxy-bicyclo(3.2.1)octan[a]		850 (C—O—C) 1110 (OCH_3)			
endo-2-Methyl-5-methoxy-bicyclo(3.2.1)octan-exo-2-ol [a]		1110			3600

+) alle Bandenlagen sind in cm^{-1} angegeben
a) in CS_2 b) KBr c) Film

1a) C.A. Grob und W. Baumann, Helv.Chim.Acta 38,594(1955);
b) C.A. Grob und P.W. Schiess, Angew.Chem. 79, 1(1967); Internat. Edit. 6, 1(1967);
c) C.A. Grob, Angew.Chem. 81, 543(1969).

2a) M. Hanack und J. Dolde, Tetrahedron Letters 1966, 321;
b) W. Kraus und W. Rothenwöhrer, Tetrahedron Letters 1967,1007.

3a) A. Eschenmoser und A. Frey, Helv.Chim.Acta 35,1660(1952);
b) J.Martin, W.Parker und R.A.Raphael, J.Chem.Soc. (London) 1964,289;
c) G.L.Buchanan, A.McKillop und R.A.Raphael, J.Chem.Soc. (London) 1965, 833;
d) S.Julia und C.Gueremy, Bull.Soc.Chim.France 1965,3002;
e) J.A.Marshall, C.J.V.Scanio, J.Org.Chem. 30,3019(1965);
f) K.Manninen und H.Krieger, Tetrahedron Letters 1967,2071;
g) F.Nerdel, D.Franck, K.Gerner und W.Metasch, Tetrahedron Letters 1969,4499;
h) J.A.Marshall und H.Faubl, J.Amer.Chem.Soc. 89,5965(1967);
i) J.Paasivirta, Tetrahedron Letters 1968,2867;
k) K.H.Baggaley, W.H.Evans, S.H.Graham und D.H.Jones, Tetrahedron 24,3445(1968);
l) W.F.Erman und H.C.Kretschmar, J.Org.Chem. 33,1549(1968);
m) T.Sasaki,S.Eguchi und T.Torn, J.Amer.Chem.Soc. 91,3390(1969);
n) W.Kirmse und S.Schneider, Chem.Ber. 102,2440(1969);
o) J.A.Marshall und G.L.Bundy, J.Amer.Chem.Soc. 88,4291(1966).

4a) R.F.Zürcher und J.Kalvoda, Helv.Chim.Acta 44, 198(1961)
b) G.L.Buchanan, A.C.W.Curran, J.M.McGrae und G.W.McLay, Tetrahedron 23,4729(1967)
c) P.G.Gassman und J.M.Hornback, J.Amer.Chem.Soc. 91, 5817(1969)
d) P.G.Gassman und J.M.Hornback, Tetrahedron Letters 1969, 1325.

5a) W.H.Dennis, jr.,L.A.Hull und D.Rosenblatt, J.Org.Chem. 32,3783(1967)
b) Vgl. auch Lit.[30].

6a) F.Bohlmann und D.Schumann, Chem.Ber. 98,3133(1965)
b) J.L.Neumeyer, M.McCarthy und K.Weinhardt, Tetrahedron Letters 1967,1095
c) Vgl. auch Lit.[3e].

7a) C.A.Grob, Experientia 13, 126(1957);
b) A.T.Bottini, C.A.Grob und E.Schumacher, Chem.u.Ind. 1958, 757;
c) H.P.Fischer, C.A.Grob und E.Renk, Helv.Chim.Acta 45,2539(1962);
d) C.A.Grob und W.Schwarz, Helv.Chim.Acta 47,1870(1964);
e) R.D'Arcy, C.A.Grob, T.Kaffenberger und V.Krasnobajew, Helv.Chim. Acta 49, (E.Cherbuliez) 185(1966).

8) U.Burckhardt, C.A.Grob und H.R.Kiefer, Helv.Chim.Acta 50, 231(1967).

9) J.A.Marshall, C.J.V.Scanio und W.J.Iburg, J.Org.Chem. 32,3750(1967).

10) G.L.Buchanan und G.W.McLay, Tetrahedron 22,1521(1966).

11a) W.Kraus, Habilitationsschrift, Tübingen 1966;
b) W.Kraus, Angew.Chemie 78, 335(1966); Internat.Edid. 5, 316(1966);
c) W.Kraus und W.Rothenwöhrer, Tetrahedron Letters 1968, 1013.

12a) F.Alderweireldt und M.Anteunis, Bull.Soc.Chim.Belges 74, 488(1965);
b) C.Altona und A.P.M.van der Veek, Tetrahedron 24,4377(1968).

13a) R.C.Fort jr. und P.V.R.Schleyer, Advances in Alicyclic Chemistry (Ed. H. und G.J.Karabatsos) Vol.1, S. 298, Academic Press, New York (1966);
b) G.A.Olah, J.M.Bollinger und D.P.Kelly, J.Amer.Chem.Soc. 92,1432(1970).

14) H.A.Bruson und T.W.Riener, J.Amer.Chem.Soc. 64,2850(1942).

15) J.Colonge und R.Vuillemet , Bull.Soc.Chim.France 1961,2235.

16) H.D.Holtz und L.M.Stock, J.Amer.Chem.Soc. 86,5183(1964).

17) W.Kraus, C.Chassin und R.Chassin, Tetrahedron 25,3681(1969).

18a) A.Hajos, VEB deutscher Verlag der Wissenschaften (1966), S. 117;
b) H.C.Brown und K.Ichikawa, J.Amer.Chem.Soc. 83,4372(1961);
c) H.C.Brown, E.J.Mead und C.J.Shoaf, J.Amer.Chem.Soc. 78,3616(1956).

19) W.Kraus und C.Chassin, Liebigs Ann.Chem. 735, 198(1970).

20) W.Kraus und C.Chassin, Tetrahedron Letters 1970,1003.

21) H.C.Brown und P.M.Weissmann, J.Amer.Chem.Soc. 87,5614(1965).

22) E.S.Gould, Mechanismus und Struktur in der organsichen Chemie, Verlag Chemie 1964, S. 193.

23) W.Kraus, Liebigs Ann.Chem. 708, 127(1967).

24a) E.Wiberg, H.Nöth und R.Usón, Z.Naturforschung 11b, 487(1956);
b) Lit.[18a] S. 209;
c) H.Clasen, Angew.Chem. 73, 322(1961).

25) A.E.Finholt, A.C.Bond jr. und H.I.Schlesinger, J.Amer.Chem.Soc. 69,1199(1947).

26a) N.L.Paddock, Nature, London, 167,1070(1951);
b) N.L.Paddock, Chem.and Ind. 63(1953);
c) J.vanDijk und H.D.Moed, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 78, 22(1959);
d) Vgl. Lit.[18a] S. 343.

27a) H.Uelzmann, J.Org.Chem. 25, 671(1960);
b) J.A.Dixon, P.A.Gwinner und D.C.Lini, J.Amer.Chem.Soc. 87,1379(1967);
c) D.Nicholls und M.Swarc, J.Phys.Chem. 71,2727(1967);
d) G.Köbrich, H.R.Merkle und H.Trapp, Tetrahedron Letters 1965, 969;
e) G.Köbrich, Angew.Chem. 79, 15(1967); Internat. Edit. 6, 41(1967).

28) D.J.Malter, J.H.Wotiz und C.A.Hollingsworth, J.Amer.Chem.Soc. 78,1311(1956).

29) L.J.Dolby und D.R.Rosencrantz, J.Org.Chem. 28,1888(1963).

30a) H.Schmid und P.Karrer, Helv.Chim.Acta 32,1371(1949);
b) P.Karrer, H.Asmis, K.N.Sareen und R.Schwyzer, Helv.Chim.Acta 34,1926(1952);
c) A.Zobácova, V.Hermanová und J.Jarý, Coll.Czech. 35, 327(1970).

31a) Vgl. Lit.[18a], S. 210;
b) S.P.Acharya und H.C.Brown, J.Org.Chem. 35,196(1970).

32a) H.C.Brown und N.M.Yoon, J.Amer.Chem.Soc. 88,1464(1966);
b) N.M.Yoon und H.C.Brown, J.Amer.Chem.Soc. 90,2927(1968).

33) E.L.Eliel und F.W.Nader, J.Amer.Chem.Soc. 92,3045(1970).

34) P.C.Loewen, W.W.Zajac,jr. und R.K.Brown, Canad.J.Chem. 47,4056(1969).

35a) C.Blomberg, A.D.Vreugdenhil und T.Homsma, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 82, 355(1963);
b) A.S.Atavin, M.Sostakoskij, S.J.Orlava und B.A.Trofimov,Izv.Akad. SSSR 1968,2599;
c) M.Colineau und G.Mousset, C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 269,1o48(1969).

36) W.Kraus und C.Chassin, Tetrahedron Letters 1970,1277.

37) Vgl. Lit.[18a], S. 268.

38a) Lit.[18a], S. 240;
b) Lit.[18a], S. 248-249.

39a) M.L.Wolfrom und K.Anno, J.Amer.Chem.Soc. 74,5583(1952);
b) M.L.Wolfrom und H.B.Wood, J.Amer.Chem.Soc. 73,2933(1951).

40a) H.M.Bell und H.C.Brown, J.Amer.Chem.Soc. 88,1473(1966);
b) Z.Marjerski, S.Borcic und D.E.Sunko, Tetrahedron 25, 301(1969).

41a) J.A.Marshall und J.H.Babler, J.Org.Chem. 34,4186(1969);
b) C.A.Grob, H.R.Kiefer, H.J.Lutz und H.J.Wilkens, Helv.Chim.Acta 50, 416(1967).

42) S.Hünig, Angew.Chem. 76, 400(1964); Internat.Edit. 3, 548(1964).

43) P.G.Gassman und J.G.McMillan, J.Amer.Chem.Soc. 91,5527(1969).

44) B.Rickborn und R.Gerkin, J.Amer.Chem.Soc. 90,4193(1969).

45) J.L.Fry, C.J.Lancelot, L.K.M.Lam, J.M.Harris, R.C.Bingham, D.J. Raber, R.E.Hall und P.v.R.Schleyer, J.Amer.Chem.Soc. 92,2538(1970).

46) W.Kraus und C.Chassin, Tetrahedron Letters 1970, 1113.

47a) K.I.Morita, M.Nischimura und Z.Suzuki, J.Org.Chem. 30, 533(1965);
b) K.I.Morita, M.Nischimura und H.Hirose, J.Org.Chem. 30,3011(1965).

48a) E.Müller und W.Rundel, Angew.Chem. 70, 105(1958);
b) E.Müller, M.Bauer und W.Rundel, Z.Naturforschung 14b, 209(1959).

49) W.Kraus und H.M.Van de Loo, unveröffentlichte Versuche.

50a) Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, Stuttgart, Sauerstoffverbindungen, Band I, S. 267;
b) C.J.Claus und J.L.Morgenthau, jr., J.Amer.Chem.Soc. 73,5005(1951);
c) A.Roedig und E.Degener, Chem.Ber. 86,1469(1953);
d) H.Hellmann und G.Opitz, Chem.Ber. 90, 15(1957).

51) C.Chassin, Diplomarbeit, Univ. Tübingen, 1968.

52) Vgl. Lit.[50a], S. 313.

53) K.I.Morita und T.Kobayashi, J.Org.Chem. 31, 229(1966).

54) W.Kraus und R.Dewald, Liebigs Ann.Chem. 689, 21(1965).

55) E.L.Allred und S.Winstein, J.Amer.Soc. 89, 4008(1968).

56) Vgl. Lit.[18], S. 209.

57a) D.J.Cram, J.Amer.Chem.Soc. 74,2149,2152(1952);
b) R.H.Starkey und W.H.Reusch, J.Org.Chem. 34,3522(1969).

58) R.A.Appleton, J.C.Fairlie und R.McCrindle, Chem.Comm. 1969, 690.

59) Z.Suzuki und K.I.Morita, J.Org.Chem. 32, 31 (1967).

60) W.Kraus, Liebigs Ann.Chem. 685, 97(1965).

61a) J.Colonge, P.François und R.Vuillemey, Bull.Soc.Chim.France, 1966,1028;
b) P.François, Dissertation, Lyon 1965, S. 55.

62a) H.Kwart und T.Takeshita, J.Amer.Chem.Soc. 86,1161(1964);
b) P.G.Gassman und J.M.Hornback, J.Amer.Chem.Soc. 91,4280(1969);
c) P.G.Gassman, J.L.Marshall, J.G.Macmillan, J.Amer.Chem.Soc. 91, 5527(1969);
d) H.L.Goering und M.J.Degani, J.Amer.Chem.Soc. 91,4506(1969);
e) F.R.Jensen und B.E.Smart, J.Amer.Chem.Soc. 91,5689(1969).

63a) P.Schmutte, Dissertation, Universität Tübingen 1968;
b) R.R.Sauers, H.M.How und H.Feilich, Tetrahedron 21, 983(1965).

64) Vgl. Lit.[22], S. 336.

65) W.Kraus und C.Chassin, Tetrahedron Letters 1970,1443.

66) H.C.Brown, P.Heim und N.M.Yoon, Amer.Chem.Soc. 92,1637(1970).

67) H.L.Goering und N.Fickes, J.Amer.Chem.Soc. 90,2856(1968).

68) H.L.Goering und M.F.Sloan, J.Amer.Chem.Soc. 83,1397(1961).

69) K.Alder und H.Rickert, Liebigs Ann. 543, 1(1940).

70) C.M.Cimarusti und J.Wolinsky, J.Amer.Chem.Soc. 90, 113(1968).

71a) I.N.Nazarov, G.P.Verkholetova und L.D.Bergelson, Akad.Nauk.SSSR, Otdl.Khim.Nank 1948, 511; C.A. 43,2576[i](1949).
b) A.A.Petrow, Acta Univ.Voronegiensis 8, 68(1935); C.A.32,6616[5](1938)

72) H.Krieger, Suomen Kemistilehti B 35, 136(1962).

73) C.A.Grob und J.Hostinek, Helv.Chim.Acta 46,1676(1963).

74) H.M.Walborsky, Experientia 9, 209(1953).

Lebenslauf

Am 8. August 1942 wurde ich, Claude Alain Chassin, als Sohn des technischen Direktors Claude Marcel Chassin und seinér Ehefrau Germaine in Paris XIV geboren. Die höhere Schule besuchte ich in Paris am Lycée Carnot und an der Ecole Alsacienne und später, ab 1957, in Triberg an der Schwarzwaldschule, an welcher ich am 7. März 1961 mit der Reifeprüfung abschloß.

Vom Sommersemester 1961 ab studierte ich an der Universität Tübingen Chemie. Am 20. Dezember 1964 bestand ich die Diplomchemikervorprüfung. Im Frühjahr 1967 legte ich die Diplomhauptprüfung in Chemie ab.

Meine Diplomarbeit führte ich bis Anfang 1968 im chemischen Institut der Universität Tübingen unter Anleitung von Herrn Dozent Dr. W. Kraus durch. Die Dissertation begann ich, ebenfalls bei Herrn Dozent Dr. W. Kraus, im Mai 1968. Vom 5. März 1969 bis 31. März 1970 war ich Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle. Seit Mai 1968 bin ich verheiratet.

Meine akademischen Lehrer waren - außer Herrn Dozent Dr. W. Kraus - die Herren Professoren und Dozenten Dr. Braunbek, Krüger und Mühleisen (Physik), Babel, Bayer, Braun, Bues, Hanack, Hellmann, Kiedaisch, Kortüm, Mauser, Müller, Oelkrug, Opitz, Rau, Rieker, Rüdorff, Rundel, Scheffler, Stumpp, Suhr und Trieschmann (Chemie).